

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Christian Hagl

**Einfluss der perioperativen zerebralen Embolien auf die
postoperativen Ergebnisse herzchirurgischer Patienten mit
infektiöser Endokarditis**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der
Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Georg Bratkov
aus Rostow am Don, Russische Föderation
2022

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Alexey Dashkevich

Mitberichterstatter: PD Dr. Nicole Angela Terpolilli
Prof. Dr. Hans Theiss

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. Maximilian Lühr

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.2022

Inhaltsverzeichnis

<u>Zusammenfassung</u>	5
<u>Abbildungsverzeichnis</u>	7
<u>Tabellenverzeichnis</u>	8
<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	9
<u>1. Einleitung</u>	11
1.1 Krankheitsbild und Epidemiologie der Endokarditis	11
1.2 Lokalisation und Pathologie der Endokarditis	12
1.3 Erregerspektrum der Endokarditis	13
1.4 Symptomatik und Diagnostik der Endokarditis	14
1.5 Komplikationen der Endokarditis	15
1.6 Chirurgische Therapie der Endokarditis	24
<u>2. Fragestellungen</u>	25
<u>3. Patienten und Methodik</u>	26
3.1 Patientenkollektiv und Datenerfassung	26
3.2 Subgruppen – Bildung	30
3.3 Definitionen klinischer Ereignisse	31
3.4 Statistik	32
<u>4. Ergebnisse</u>	33
4.1 Demographie und Vorerkrankungen des Patientenkollektivs	33
4.2 Präoperative Befunde	36
4.2.1 Klappenbefall	36
4.2.2 TEE-Befunde	36
4.2.3 Erregerspektrum	37
4.2.4 Klinische Symptomatik	38
4.3 Embolien	40
4.3.1 Diagnose „zerebrale Embolie“	40

4.3.2	Charakter der zerebralen Embolien	40
4.3.3.	Weiter Embolisationsorte.....	41
4.4	Operative Versorgung	42
4.4.1	Zeitintervall zwischen Diagnose und Operation	42
4.4.2	Chirurgische Behandlung.....	42
4.4.3	Intraoperative Befunde.....	44
4.4.4	Postoperative Komplikationen und Letalität	45
4.5	Outcome Analyse in Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt	47
4.5.1	Patientencharakteristika, Komorbiditäten und präoperativer Status.....	47
4.5.2	Chirurgische Eingriffe.....	49
4.5.3	Postoperative Komplikationen, Letalität und Gesamtüberlebensrate	51
4.6	Analyse der Risikofaktoren	54
5.	Diskussion	55
<hr/>		
Danksagung		61
<hr/>		
Affidavit		62
<hr/>		
Literaturverzeichnis		63
<hr/>		

Zusammenfassung

Eine zerebrale Embolie als Komplikation einer infektiösen Endokarditis (IE) ist mit einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit assoziiert. Obwohl sie häufig Einfluss auf den Zeitpunkt der notwendigen Herzklappenchirurgie hat, ist das optimale Zeitintervall zwischen Diagnose einer Embolie und chirurgische Sanierung der infektiösen Herzklappe bis heute als unklar einzustufen. Das Studienziel war es, die Ergebnisse der chirurgischen Herzklappentherapie von Patienten mit einer zerebralen Embolie aufgrund einer IE in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Herzoperation zu analysieren und Risikofaktoren zu definieren, welche Einfluss auf den optimalen Eingriffszeitpunkt haben können.

Wir analysierten retrospektiv die perioperativen Daten und Ergebnisse von 119 Patienten mit IE und präoperativer zerebraler Embolie und definierten zur statistischen Analyse drei Studiengruppen in Bezug auf das operative Timing nach Diagnose einer zerebralen Embolie: A) früh (1 – 7 Tage), B) intermediär (8 – 21 Tage) und C) spät (> 22 Tage). Um potentielle Prädiktoren und unabhängige Risikofaktoren für die Krankenhausmortalität zu identifizieren, wurden Daten zu präoperativen Patientencharakteristika, Komorbiditäten und Operationsdaten mittels univariater und multivariater Regressionanalyse untersucht. Die Überlebenszeit wurde nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

Die Krankenhausmortalität (n=18, 15,1%) war in der intermediären chirurgischen Gruppe am höchsten (25,7%). In der univariaten Analyse wurden die Parameter „präoperative respiratorische Insuffizienz“ (p=0,006), „Niereninsuffizienz“ (p=0,019), „Alter“ (p=0,002) sowie „große Vegetationen (>8mm)“ (p=0,018) als Prädiktoren für Krankenhausmortalität identifiziert. Zusätzlich prädiktiv für die Krankenhausmortalität erwiesen sich in der univariaten Analyse ein intermediärer (p=0,026) und später (p=0,041) Operationszeitpunkt. Die multivariate Regressionsanalyse konnte jedoch nur das Vorhandensein großer Vegetationen (>8mm) (p=0,019) und ein erhöhtes Alter (p=0,037) als unabhängige Risikofaktoren für die Krankenhausmortalität identifizieren.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bei Vorliegen von großen Vegetationen (>8mm) eine frühe Herzoperation unabhängig von Form und Schweregrad der zerebralen Embolie forciert werden sollte. Ein Aufschub der Operation um mehr als 3 Wochen, um eine klinische Stabilisierung und in der Folge bessere postoperative

Ergebnisse für Patienten mit Endokarditis und zerebraler Embolie zu erreichen, ist möglich, solange der Patient in der intermediären Phase stabil bleibt. Nach unseren Daten führt jedoch eine Verschlechterung des Krankheitsprozesses mit daraus resultierender Herzinsuffizienz innerhalb der ersten drei Wochen nach einer Hirnembolie zu einer höheren Krankenhausmortalität und einem signifikant schlechterem Langzeitüberleben.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Multiple embolische Infarkte in CCT	16
Abbildung 2. Darstellung der multiplen septischen embolischen Infarktarealen in MRT	17
Abbildung 3. Die diffusionsgewichtete Bildgebung der multiplen Embolien	18
Abbildung 4. Ein hämorrhagischer Schlaganfall bei gleichem Patienten in zwei Wichtungen	19
Abbildung 5. Hämorrhagische Transformation bei großem Mediainfarkt links	20
Abbildung 6. Ein mykotisches Aneurysma mit SAB	21
Abbildung 7. Mykotisches Aneurysma mit hämorrhagischem Schlaganfall / inrazererbraler Blutung	22
Abbildung 8. Hirnabszess bei septischer Embolie	23
Abbildung 9. Patientencharakteristika	34
Abbildung 10. Erregerspektrum	38
Abbildung 11. Klinische Symptomatik	39
Abbildung 12. Intraoperative pathologische Befunde	44
Abbildung 13. Postoperative Komplikationen	45
Abbildung 14. Aktuarische Gesamtüberlebensrate (Kaplan-Meier)	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Modifizierte Duke – Kriterien	28
Tabelle 2. Präoperative Befunde	35
Tabelle 3. Chirurgische Behandlung	43
Tabelle 4. Postoperatives Outcome	46
Tabelle 5. Daten zur präoperativen Situation im Gruppenvergleich	49
Tabelle 6. Die Indikation zur chirurgischen Behandlung	50
Tabelle 7. Analyse der intraoperativen Befunde und Techniken als beeinflussenden Faktoren	51
Tabelle 8. Postoperatives Outcome	52
Tabelle 9. Univariate Analyse für Identifikation der Risikofaktoren für Krankenhausmortalität	54
Tabelle 10. Multivariate Analyse für Identifikation der Risikofaktoren für Krankenhausmortalität	54

Abkürzungsverzeichnis

+ (fett)	= statistisch relevant
AV	= Aortic valve
BCNIE	= Blood-culture negative infective endocarditis
CABG	= Coronary artery bypass graft, Koronararterien-Bypass
CIP	= Critical illness polyneuropathy
COPD	= Chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	= Computertomographie
CCT	= Craniale Computertomographie
CT	= Computertomographie
ESBL	= Extended-Spectrum-Betalaktamasen
ESC	= (the) European Society of Cardiology
HACEK	= <i>Haemophilus parainfluenza</i> , <i>H. aphrophilus</i> , <i>H. influenza</i> , <i>H. paraphrophilus</i> , <i>H.</i> (früher <i>Actinobacillus</i>) <i>actinomycetemcomitans</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> und <i>Kingella kingae</i>
HLM	= Herz-Lungen-Maschine
ICD	= International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICU	= Intensive care unit, Intensivstation
IE	= Infektiöse Endokarditis
IQR	= Interquartile Range, Interquartilsabstand/ Interquartilsbereich
KHK	= Koronare Herzkrankheit
LACS	= Lacunar circulation syndrome
LCO Syndrom	= Low Cardiac Output Syndrome
LMU	= Ludwig-Maximilians-Universität München
LVEF	= Left ventricular ejection fraction, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
n	wird zur Benennung von Variablen verwendet oder die Anzahl der Merkmalsausprägungen
NVE	= Native valve endocarditis
NYHA	= New York Heart Association

MRT	= Magnet Resonanz Tomographie, Kernspintomographie
MV	= Mitral valve
pAVK	= Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PACS	= Partial anterior circulation syndrome
PET	= Positronen Emissionstomographie
POCS	= Posterior circulation syndrome
PV	= Pulmonic valve
PVE	= Prosthetic valve endocarditis, Prothesenendokarditis
p-Wert	= Signifikanzwert (p – lat. probabilitas)
SAB	= Subarachnoidalblutung
SD	= Standard deviation, Standardabweichung
SIRS	= Systemic inflammatory response syndrome
SM	= Schrittmacher
spp.	= Species
Staph.	= <i>Staphylococcus</i>
TACS	= Total anterior circulation syndrome
TEE	= Transesophageal echocardiography, Transösophageale Echokardiographie
TV	= Tricuspid valve
usw.	= und so weiter
vs.	= versus, gegen
VSD	= Ventrikelseptumdefekt

1. Einleitung

1.1 Krankheitsbild und Epidemiologie der Endokarditis

“Infective endocarditis (IE) is a deadly disease”. Mit diesen Worten beginnen auch die aktuellsten Leitlinien [1].

Was ist eine infektiöse Endokarditis (IE) überhaupt? Das ist eine durch Krankheitserreger hervorgerufene Entzündung des Endokards.

Die IE ist eine seltene Erkrankung, die jedoch nach wie vor mit einem hohen Mortalitätsrisiko (ca. 20-30%) vergesellschaftet ist. Trotz ständiger Weiterentwicklung und Verbesserung von diagnostischen und therapeutischen Optionen in den vergangenen Jahren, könnte man behaupten, dass diese Erkrankung heutzutage bereits gut verstanden und zu behandeln ist. Die epidemiologischen Verschiebungen in den Altersgruppen der Patienten mit IE und die zunehmende Verwendung von intravasalen Prothesen mit körperfremder Oberfläche führen zu Veränderungen der klinischen Symptomatik und den notwendigen diagnostischen Maßnahmen der Endokarditis [2]. Aktuelle Daten aus dem Vereinigten Königreich Großbritannien zeigten einen Anstieg der Inzidenz im Zeitraum von 2008 bis 2013 [1].

Die gängige Einteilung der IE in vier Formen unterscheidet eine Endokarditis von Nativklappen und angeborenen Herzfehlern, eine Prothesenassoziierte oder implantatassoziierte Endokarditis, eine Endokarditis bei i.v.-Drogenabhängigen sowie eine nosokomial erworbene Endokarditis (wie z.B. Katheter-assoziierte IE) [3]. Letztere wird auf bis zu 30% aller IE-Fälle geschätzt [1].

Bis in die 1980er Jahre verlief die IE meistens in einer subakuten Form (Endokarditis lenta) [3] mit häufig spezifischen Krankheitszeichen wie Herzgeräusche oder Hauteffloreszenzen. Die früher beschriebene klassische Symptomatik einer subakuten oder chronischen Form sieht man heute in westeuropäischen Ländern selten [1,4,5]. Heutzutage verläuft die Endokarditis in westlichen Industrieländern meist in Form eines akuten, schnell progredienten Infektes (Endocarditis acuta), welcher unbehandelt häufig mit dem Tod des Patienten einhergeht [3] und meist nur unspezifische Symptome wie Fieber, Abgeschlagenheit und Inappetenz aufweist.

1.2 Lokalisation und Pathologie der Endokarditis

Die am häufigsten von einer Endokarditis befallenen Klappen stellen die Aorten- (AV) und Mitralklappe (MV) dar (Nativklappen-Endokarditis (NVE) 50% und 20%, Prothesenendokarditis (PVE) 36% und 37% entsprechend) [6]. Eine Endokarditis der Trikuspidalklappe (TV) findet sich in 5-10% der Fälle; eine Endokarditis der Pulmonalklappe tritt jedoch nur selten (maximal zwei Prozent) auf [7]. Ein bedeutendes Risiko für die Entwicklung einer Endokarditis stellt u.a. die Implantation einer Herzklappenprothese dar. In diesem Fall handelt es sich um eine Prothesenendokarditis [6,8]. Die Infektion einer mechanischen oder biologischen Herzklappenprothese, eines Homografts, oder die Infektion nach rekonstruktiver Operation einer nativen Klappe gilt damit als PVE [6]. Wenn früher von ca. 0,3-3,9% ausgegangen wurde [6], zeigen moderne Studien deutlich höhere Raten von ca. 20% bei PVE [9].

Die IE kann sowohl gesunde, wie auch Herzklappen mit pathologischen Veränderungen angreifen und dabei auch extravalvuläre Strukturen befallen [10]. In vielen Fällen kann sich eine Endokarditis auf bereits vorerkrankten Herzklappen abspielen, und/oder wenn normale anatomische Strömungsverhältnisse durch verschiedene Faktoren gestört sind, wie etwa bei einem stattgehabten Herzklappenersatz, angeborenen Herzfehlern, einer bereits abgelaufenen Endokarditis oder auch einer hypertrophischen Kardiomyopathie [11]. Grundsätzlich stellt die Entstehung der Endokarditis einen komplexen Prozess dar, welcher durch ein Zusammenspiel von vorgeschädigtem Endothel und erregerspezifischen Adhäsions-, Invasions- und Vermehrungsfaktoren auf dem Boden einer transienten Bakteriämie gekennzeichnet ist. Auf der erkrankten Klappenoberfläche zeigen sich die für eine Endokarditis typische „Vegetationen“, welche Zusammensetzungen aus Bakterien, Entzündungszellen, Blutplättchen und Fibrin darstellen. Von diesen können sich Teile ablösen und Embolien mit nachfolgenden Komplikationen in insbesondere gut vaskularisierten Organen wie Hirn, Milz und Nieren auslösen.

1.3 Erregerspektrum der Endokarditis

Durch *Staphylococcus aureus* werden ca. 30% aller IE verursacht (häufig bei drogenabhängigen Patienten oder Patienten mit Hämodialyse). Streptokokken der Viridans Gruppe sind die häufigsten Erreger der bakteriellen Endokarditis an Nativklappen bei den „nicht drogenabhängigen“ Patienten [12]. Sowohl *Staphylococcus (Staph.) aureus*, als auch koagulase-negative Staphylokokken sind (insb. *Staph. epidermidis*, *Staph. lugdunensis*) häufige Verursacher von Prothesenfrühendokarditiden [12,13].

Enterokokken verursachen gewöhnlich subakute, protrahierte Verläufe. Die wichtigsten Vertreter hier sind *Enterococcus faecalis*; seltener *Enterococcus faecium* und *durans*. Erreger der HACEK-Gruppe (*Haemophilus aphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) sind langsam wachsende, gramnegative Bakterien, die schwierig in mikrobiologischer Diagnostik zu erfassen sind. Bei eher niedriger Virulenz werden meistens vorgeschädigte Klappen oder Klappenprothesen bevorzugt befallen. Sie lassen sich in bis zu 3% der Fälle als Auslöser einer Endokarditis nachweisen [12]. Infektionen mit *Candida* und *Aspergillus spp.* sind ebenfalls schwierig nachzuweisen, sind aber insbesondere bei immunsupprimierten Patienten oder protrahierter Antibiotikatherapie nicht selten für eine Endokarditis verantwortlich (1-10%). Erreger wie *Coxiella burnetii*, *Brucella spp.*, *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae* werden hingegen nur extrem sehr selten nachgewiesen [12].

In mindestens 10 Prozent der Fälle bleiben Blutkulturen jedoch negativ [14].

Bis zur Entwicklung der Antibiotika war die IE meist eine tödliche Erkrankung, welche sich insbesondere durch zunehmend wirksame Antibiotikatherapie deutlich besser behandeln lässt. Die heutige Problematik in der Behandlung der IE ist unter anderem durch zunehmende Resistenzen bestimmt, insbesondere durch die Vielfalt der verschiedensten ursächlichen Erreger, wie Bakterien, Mykobakterien, Chlamydien, Mykoplasmen und Pilze, die einzeln oder in Kombination auftreten können.

Neue, potentere Chemotherapeutika gewinnen daher, bei einer immer differenzierteren Erreger-Bestimmung, signifikante Bedeutung. Diese neuen Medikamente erlauben sowohl eine Optimierung des Therapieregimes, als auch Vermeidung der in letzter Zeit zunehmend problematischen Resistenzentwicklung.

1.4 Symptomatik und Diagnostik der Endokarditis

Das am häufigsten in der Literatur beschriebene Symptom der IE ist Fieber (bis zu 90%), oft begleitet von Symptomen wie Appetitlosigkeit, Schüttelfrost und Gewichtsverlust [1,6]. Herzgeräusche können bei bis zu 85% Patienten gefunden werden. Bei 25-30% der Patienten findet man durch Embolien verursachte Komplikationen.

Zur Objektivierung der komplexen Symptomatik und Befundlage wurden 1994 die sogenannten Duke-Kriterien [15] zur Diagnostik implementiert und haben sich seitdem zu den „modifizierten“ Duke-Kriterien weiterentwickelt [16].

Hauptkriterien in der Diagnostik der IE sind der Nachweis positiver Blutkulturen und der Nachweis IE-typischer Befunde in der Bildgebung, hier insbesondere durch die Echokardiographie. Allerdings kann in 10% [17] bis 30% [1,18] aller IE-Fälle kein positiver Erregernachweis mittels einer Blutkultur erfolgen (Blood-culture negative infective endocarditis, BCNIE). Daher kommt dem sonographischen Nachweis (flottierende Vegetation, Abszess, neue Klappeninsuffizienz, etc.) eine besondere diagnostische Bedeutung zu. Die Echokardiographie, insbesondere die transösophageale Echokardiographie, kann heutzutage als maßgebliches diagnostisches Element in der Verlaufsbeurteilung und im Management der Endokarditis gesehen werden [1]. Zur Diagnosesicherung können auch gezielte bildgebende Diagnostikverfahren wie die Kernspintomographie (MRT), die Positronen Emissionstomographie (PET)/Computertomographie (CT) oder das Multislice-CT dienen.

1.5 Komplikationen der Endokarditis

Die Prognose der Patienten wird durch die verschiedenen Komplikationen dieses schweren Krankheitsbildes ungünstig beeinflusst. Neben einer durch schwere Klappendestruktionen verursachten akuten Volumenbelastung, spielen septische Embolisierungen, von auf der Klappe gebildetem Vegetationsmaterial, eine entscheidende Rolle.

Embolische Komplikationen bei IE treten mit einer Inzidenz von über 30% in Deutschland auf und werden in Milz (19%), Neurokranium (18%), Nieren (8%) und Lungen (3%) beobachtet [19].

Eine Trikuspidalklappenendokarditis kann häufig zu klinisch relevanten Lungenembolien führen. [20,21]. Bei Patienten mit aktiver oder ausgeheilter IE kann es zudem zur Ausbildung eines mykotischen Aneurysmas (septische Gefäßerweiterung) kommen. Bei Nachweis mehrerer Milzabszesse muss rechtzeitig an die chirurgische Milzentfernung gedacht werden [12]. Neben den „milden“ Symptomen einer Embolie auf mikrozirkulatorischer Ebene und immunologischen Phänomenen (wie z.B. Osler-Knötchen, Janeway-Läsionen oder Splinter-Einblutungen) sind für die Prognose häufig die zentralen Embolisierungen entscheidend.

Neurologische Komplikationen sind weltweit die am häufigsten auftretenden Komplikationen mit Raten von 18 bis 75% der extrakardialen Komplikationen [19,22] und gehen mit deutlich erhöhten Mortalitätsraten einher [23].

Man unterscheidet zwischen unspezifischen Komplikationen, wie der critical illness polyneuropathy (CIP) bei schwerem septischem Verlauf, und spezifischen neurologischen Komplikationen, welche meist durch Embolien bedingt sind. Hierzu zählen beispielsweise Schlaganfälle (ischämisch/hämorrhagisch), transitorische ischämische Attacken, infizierte/mykotische intrakranielle Aneurysmen, spinale epidurale Abszesse, Meningitiden, Hirnabszesse, Encephalopathien oder auch Krampfanfälle [22,24,25].

Eine zerebrale Embolie bedeutet ein teilweiser oder vollständiger plötzlicher Verschluss eines zerebralen Blutgefäßes durch eingeschwemmtes Material (Blutgerinnsel, septisches Material usw.). Von daher unterscheidet man eine

Thromboembolie von einer septischen Embolie. Bei zerebraler septischer Embolie kann nicht nur eine zerebrale Ischämie entstehen, sondern auch eine Blutung durch hämorrhagische Transformation (Einblutung) des Hirninfarkts, eine Gefäßruptur bei septischer Arteriitis oder eine Ruptur eines mykotischen Aneurysmas [26].

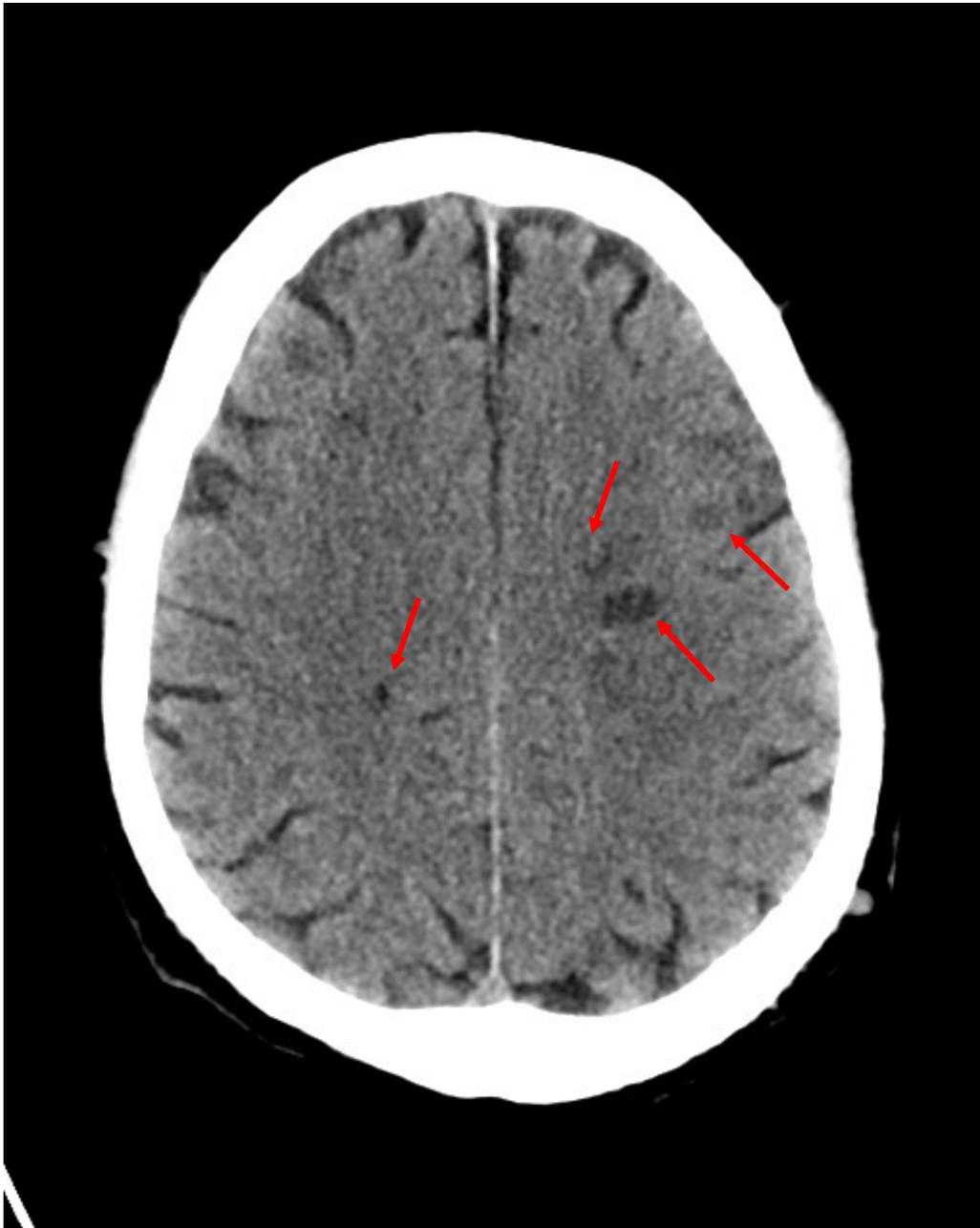


Abbildung 1. Multiple embolische Infarkte in CCT (Case courtesy of Dr Bruno Di Muzio, Radiopaedia.org, rID 57395)

Ein Schlaganfall, die häufigste neurologische Komplikation bei IE [22], wird in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie folgendermaßen definiert:

„Zerebrovaskuläre Erkrankungen manifestieren sich typischerweise als akutes fokales neurologisches Defizit in wechselnder Ausprägung nach einer umschriebenen zerebralen Durchblutungsstörung oder einer intrakraniellen Blutung. Somit wird unterschieden zwischen zerebraler Ischämie (ischämischer Hirninfarkt, „ischemic stroke“) als Folge einer Durchblutungsstörung des Gehirns und Blutungen ins Gehirn (Hämorrhagie, hämorrhagischer Schlaganfall, „brain haemorrhage“, „intracerebral haemorrhage“) bzw. in andere intrakranielle Kompartimente (z.B. Subarachnoidalblutung)“ [27].

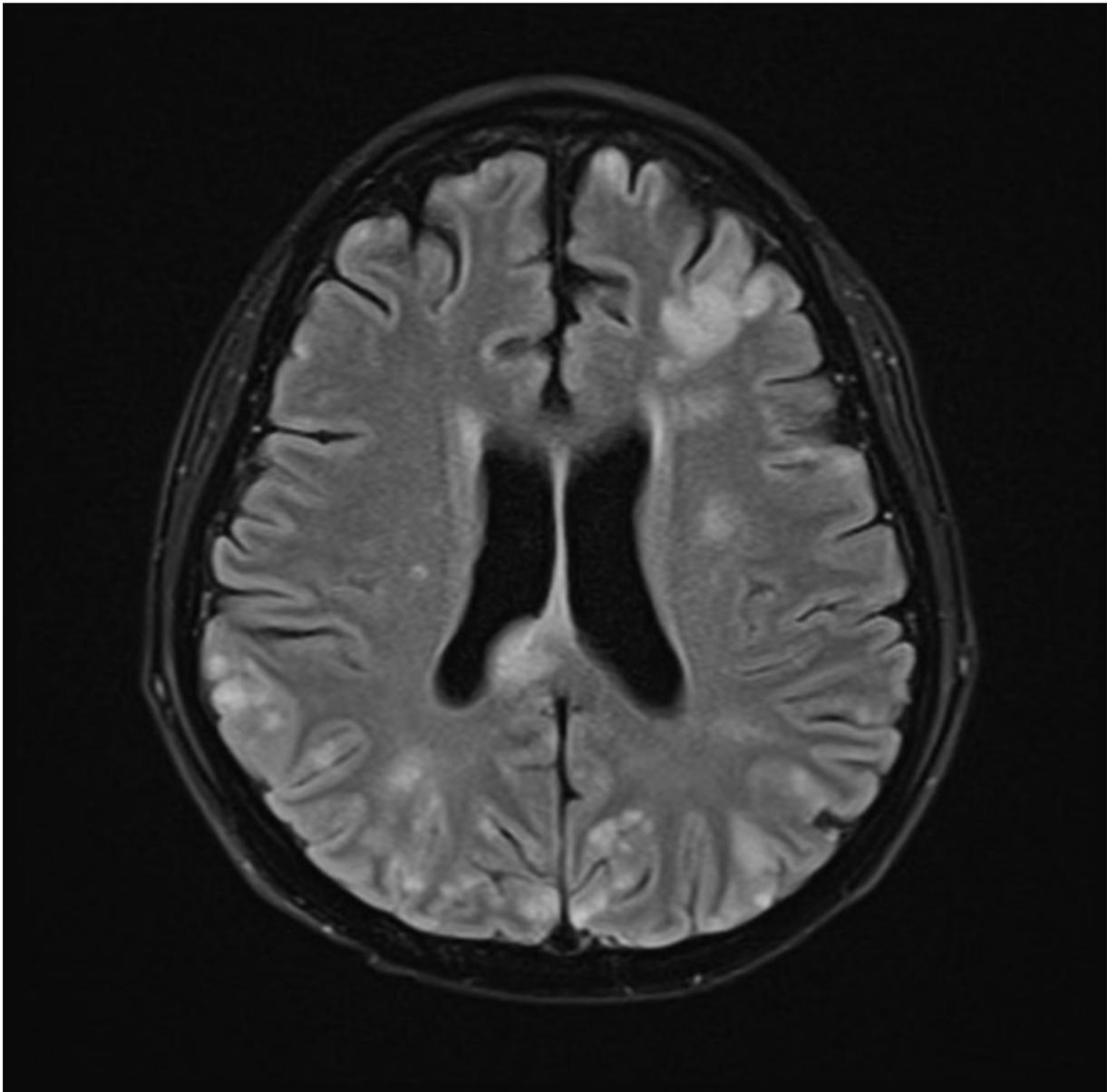


Abbildung 2. Darstellung der multiplen septischen embolischen Infarktarealen in MRT (Case courtesy of Dr Bruno Di Muzio, Radiopaedia.org, rID 72391)

Der ischämische Schlaganfall kann nach Symptomatik nach Bamford (LACS = lacunar circulation syndrome, POCS = posterior circulation syndrome, TACS = total anterior circulation syndrome, PACS = partial anterior circulation syndrome [31]) oder nach Ätiologie (TOAST-Klassifikation: Makroangiopathie, kardial embolisch, Mikroangiopathie, andere und unklare Ätiologie [32]) weiter differenziert werden.

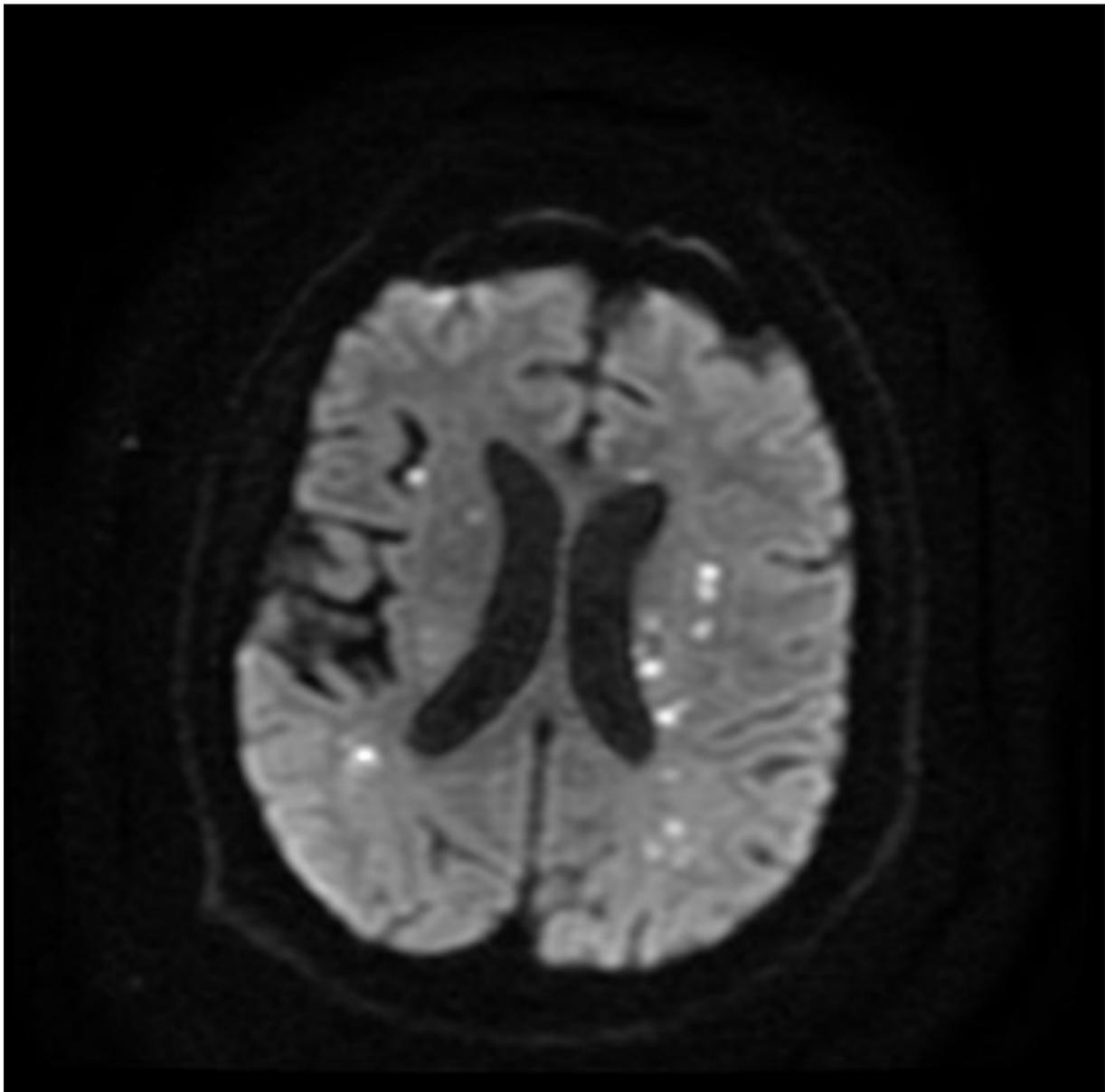


Abbildung 3. Die diffusionsgewichtete Bildgebung der multiplen Embolien (ischämischer Schlaganfall) in MRT (Case courtesy of Dr Bruno Di Muzio, Radiopaedia.org, rID 49837)

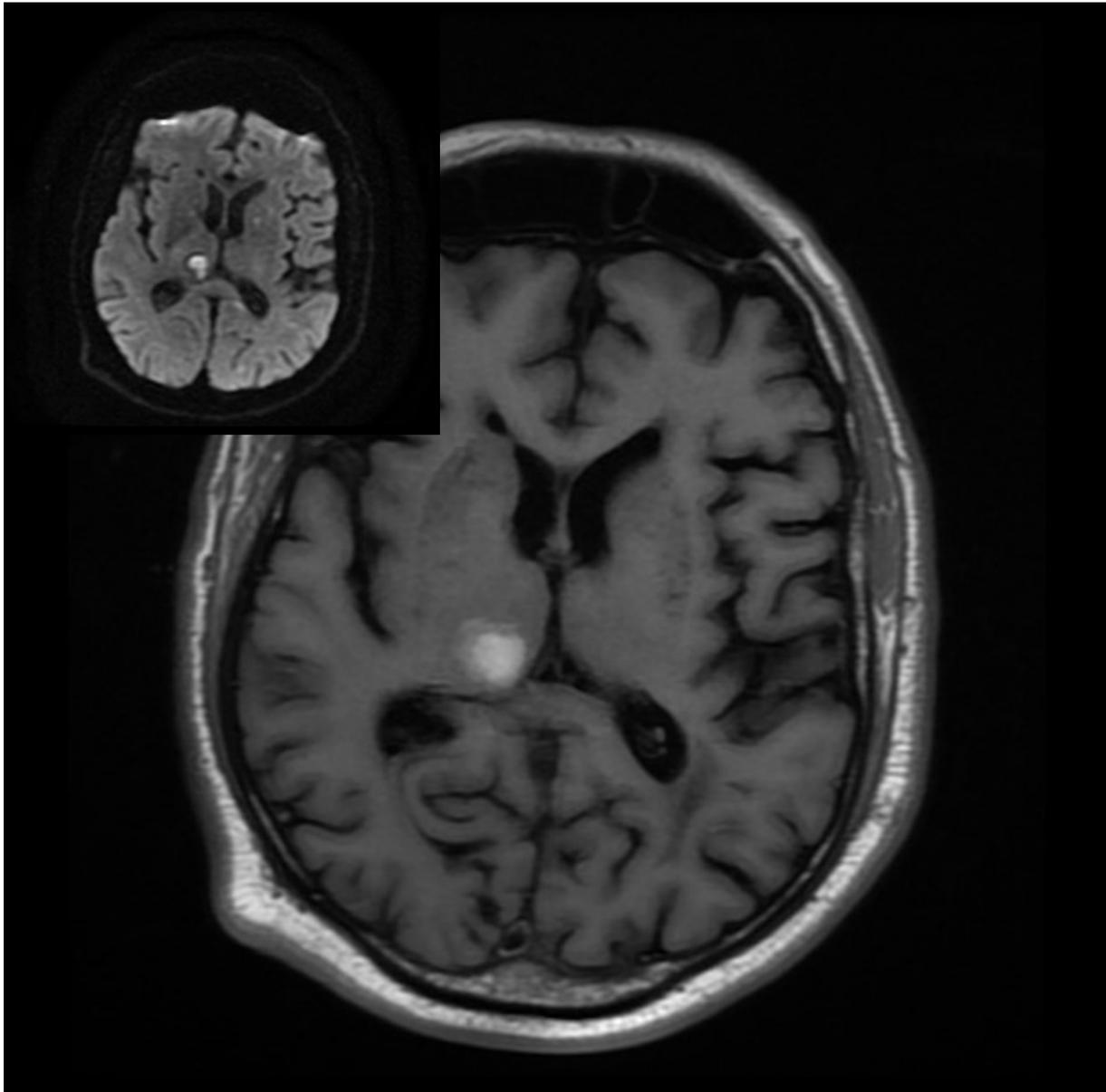


Abbildung 4. Ein hämorrhagischer Schlaganfall bei gleichem Patienten (S. Abbildung 3) in zwei Wichtungen (MRT, Case courtesy of Dr Bruno Di Muzio, Radiopaedia.org, rID 49837)

Die Symptomatik bei Schlaganfall kann sowohl nur wenige Minuten anhalten als auch über mehrere Wochen, Monate oder auch dauerhaft persistieren. Häufig werden Schlaganfälle als „silent stroke“ bezeichnet, wenn keine eindeutige akute Symptomatik vorliegt. Solche Schlaganfälle werden bei der Infarzierung in nicht eloquenten Arealen beobachtet; häufig werden aber Symptomen eines Schlaganfalls nicht ausreichend untersucht oder ignoriert [33].

Bei hämorrhagischem Geschehen kann der Schlaganfall in eine Subarachnoidalblutung (SAB) und intrazerebrale Blutung unterteilt werden [29,34]. Allerdings sind die SAB und intrazerebrale Blutung nur Teil der möglichen

intrakraniellen Blutungen: epidurale und subdurale Hämatome, intraventrikuläre Blutungen, hämorrhagische Transformation des ischämischen Schlaganfalls, venöse Blutungen z.B. bei Sinusthrombose [35].



Abbildung 5. Hämorrhagische Transformation bei großem Mediainfarkt links (CT, Case courtesy of Assoc Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID 23422)

Eine klinische Differenzierung zwischen den Formen des Schlaganfalls ist ohne zerebrale Bildgebung apparative Diagnostik nicht möglich [27].

In der 10. Version der Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und Verwandter Gesundheitsprobleme (ICD für englisch: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10) werden in Kapitel IX Zerebrovaskuläre Krankheiten in: Subarachnoidalblutung, Intrazerebrale Blutung,

Sonstige nichttraumatische intrakranielle Blutung, Hirninfarkt und „Schlaganfall nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet“ unterteilt. Zerebrale transitorische Ischämie auch bekannt als Transitorische ischämische Attacke (TIA) wird unter „Episodische und paroxysmale Krankheiten des Nervensystems“ klassifiziert. Darunter versteht man ein vorübergehendes (unter 24 Stunden dauerndes) ischämiebedingtes fokales zerebrales Defizit ohne bildgebenden Nachweis eines Hirninfarktes [36].

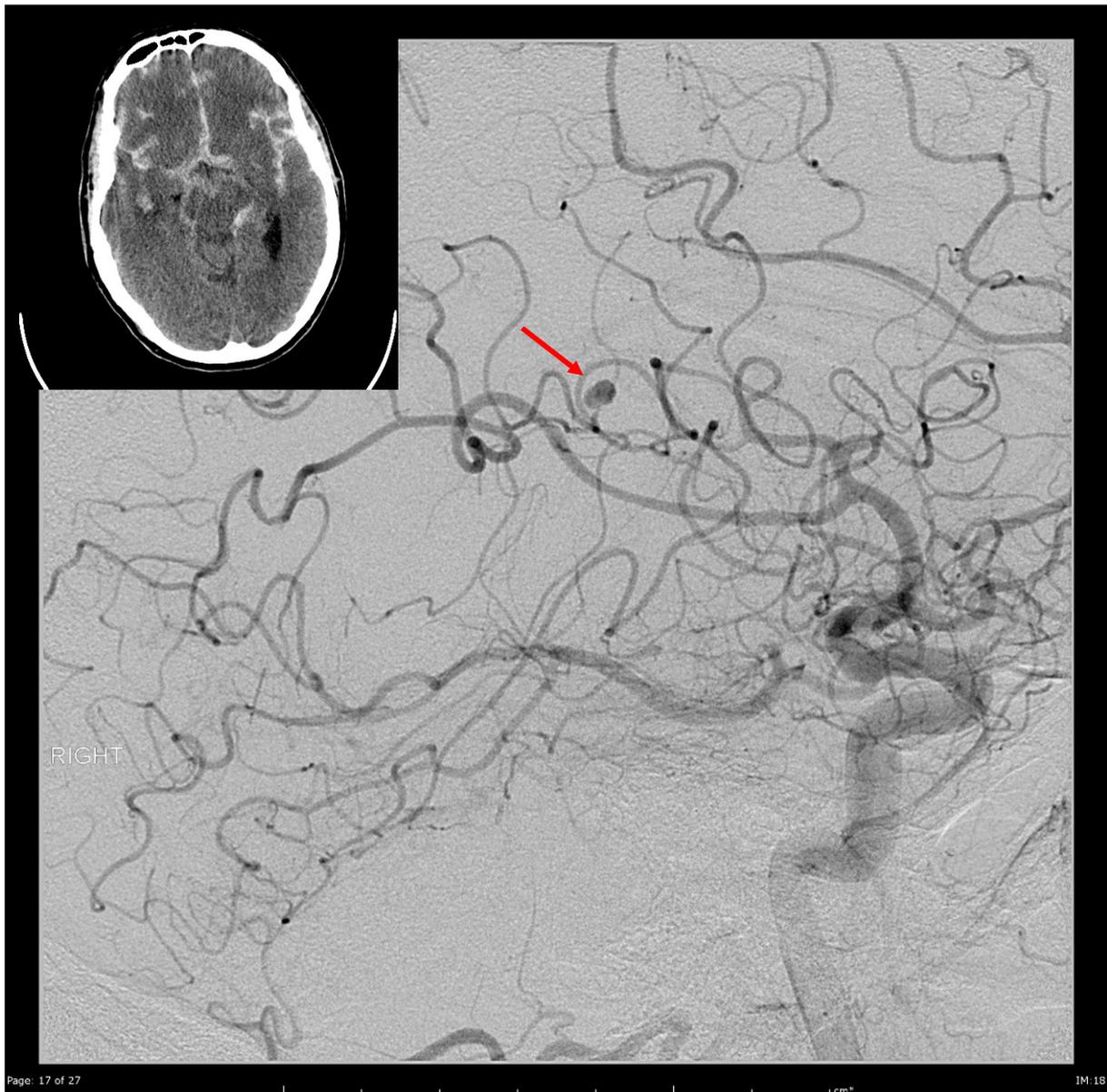


Abbildung 6. Ein mykotisches Aneurysma mit SAB (CCT und Digitale Subtraktionsangiographie, Case courtesy of Prof Peter Mitchell, Radiopaedia.org, rID 34439)

Bei Patienten mit IE ist eine SAB ein seltenes Krankheitsbild (<1%; [37–39]). Eine SAB ist am häufigsten mit einer Ruptur eines Aneurysmas assoziiert [38]; viele Publikationen beschreiben eine SAB bei IE ohne Aneurysmanachweis, obwohl eine

diagnostische zerebrale Angiographie nicht durchgeführt wurde (s. Empfehlungen [40,41]).

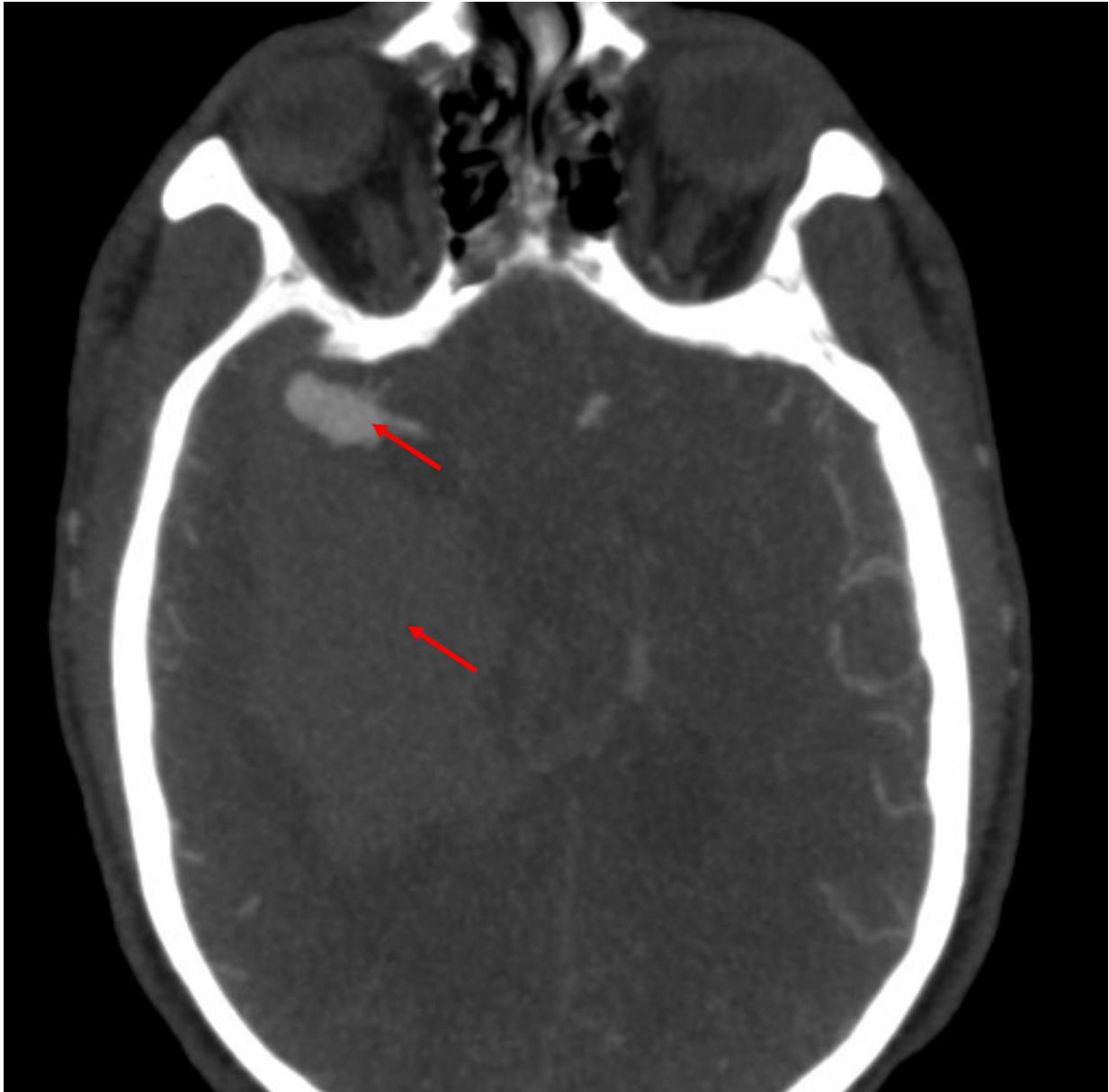


Abbildung 7. Mykotisches Aneurysma mit hämorrhagischem Schlaganfall / intrazerebraler Blutung (Case courtesy of Assoc Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID 36788)

Krankheitsbilder anderer intrakraniellen Blutungen (epidurale und subdurale Blutungen) sind am häufigsten Traumafolgen und spielen bei neurologischen Komplikationen der IE untergeordnete Rolle [27].

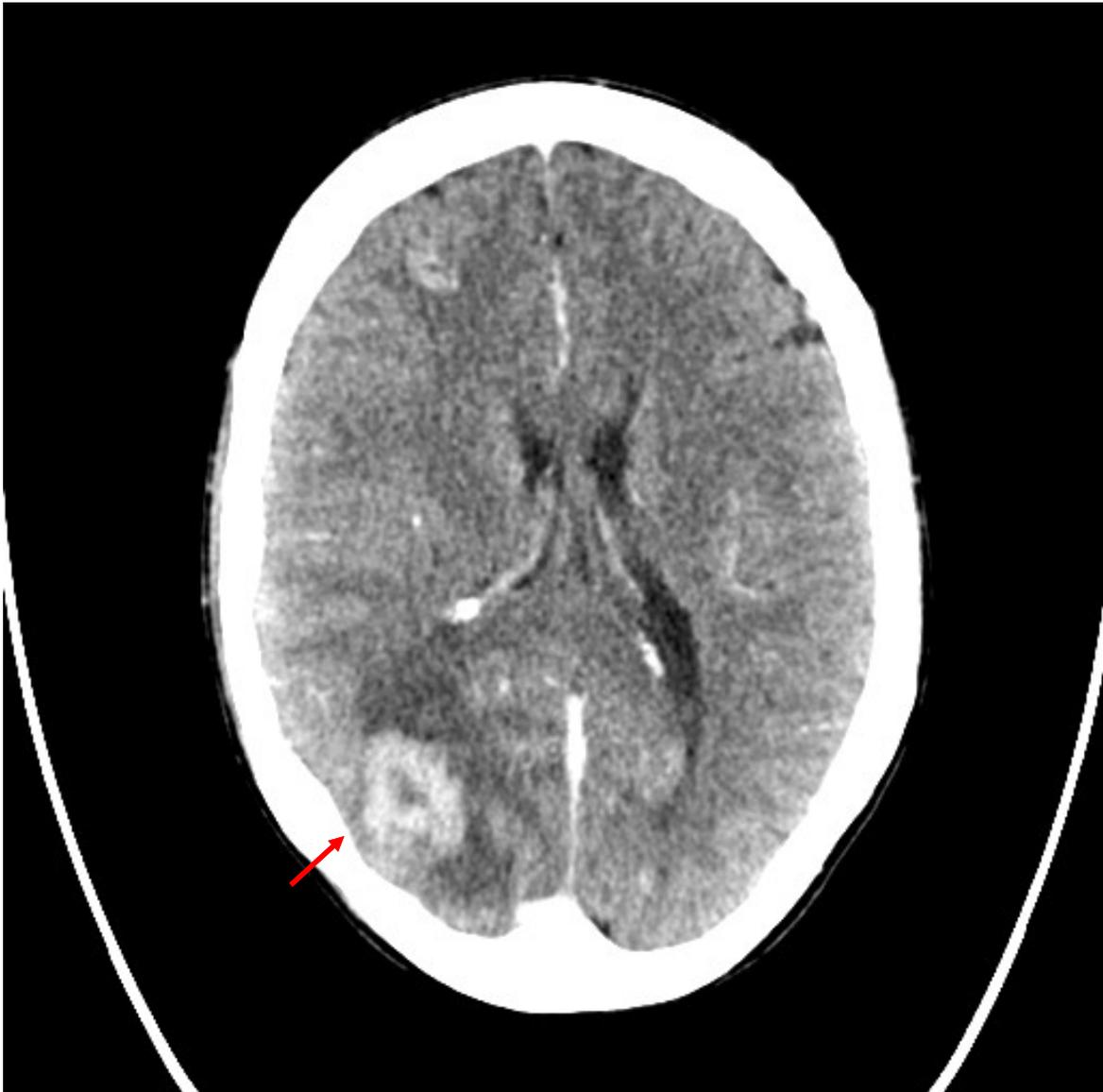


Abbildung 8. Hirnabszess bei septischer Embolie (Case courtesy of Kamil Bekalarek, Radiopaedia.org, rID 78329)

1.6 Chirurgische Therapie der Endokarditis

Indikationen für eine chirurgische Sanierung bei IE sind Progression einer oder mehrerer kardialer Komplikationen wie z.B. Klappendestruktion (Regurgitation), Bildung von paravalvulären Abszessen, schwere Herzinsuffizienz (sog. „Cardiac low output syndrome“) oder große Klappen-Vegetationen, welche für Schlaganfälle und periphere Embolien verantwortlich sind.

In den aktuellen europäischen Leitlinien von 2015 sind einige Empfehlungen zum therapeutischen Vorgehen bei zerebralen Aneurysmen, transitorischen ischämischen Attacken oder asymptomatischen Ischämien bei Patienten mit IE formuliert. Ein Schlaganfall mit schwerem klinischem Schaden, ein Koma und ein hämorrhagischer Schlaganfall (ausgenommen Situationen mit Mikroeinblutungen von unter 10mm) sind eine formale Kontraindikation zu der operativen Sanierung der endokarditisch veränderten Klappe. Im Falle eines hämorrhagischen Schlaganfalls wird empfohlen eine Latenz von über einem Monat vor operativer Sanierung einzuhalten.

Bei relativ schwachem Evidenzgrad werden allerdings für einige klinische Situationen nach bereits aufgetretenen zerebralen Komplikationen mit einem ausgedehnten ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall keine klaren Empfehlungen formuliert.

Wörtlich lautet dabei die aktuell gültige Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie wie folgt: „Nach einem ersten neurologischen Ereignis, sofern eine Hirnblutung mittels Schädel-CT ausgeschlossen wurde und der neurologische Schaden nicht schwer ist (d.h. Koma), sollte ein aufgrund von bestehender Herzinsuffizienz, hohem embolischen Risiko oder unkontrollierter Infektion indizierter chirurgischer Eingriff nicht verschoben werden. Ein solcher Eingriff hat ein niedriges neurologisches Risiko (3–6%), bietet aber eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine vollständige neurologische Erholung. Im Gegensatz dazu ist die neurologische Prognose bei Patienten mit einem hämorrhagischen Schlaganfall schlecht. In diesen Fällen sollte ein chirurgischer Eingriff um wenigstens einen Monat verschoben werden.“ [1] Übersetzung d. Verfass. [42]

2. Fragestellungen

Gegenstand vieler wissenschaftlicher und praktischer Diskussionen ist die Frage, inwiefern (zeitlich und generell) eine stattgehabte zerebrale Embolie die Indikation zum chirurgischen Klappenersatz beeinflusst. Klare Empfehlungen zum Operationszeitpunkt nach einer Hirnembolie fehlen derzeit in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) von 2015 aufgrund mangelnder wissenschaftlicher Evidenz.

Da große prospektive klinische Studien in diesem umfangreichen Patientenkollektiv auch aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes und der häufig notfallmäßig durchgeführten Therapien kaum möglich sind, gewinnen retrospektive Analysen an hoher Bedeutung.

Die Aufarbeitung dieser Fälle ist notwendig, um klinische Muster besser zu verstehen, Erkenntnisse zum optimalen zeitlichen Ablauf der chirurgischen Behandlung zu erlangen und letztlich das Behandlungsergebnis der Patienten mit zerebraler Embolie im Rahmen einer IE zu verbessern.

Die vorliegende Arbeit soll zu folgenden Fragestellungen Erkenntnisse liefern:

- Welchen Einfluss haben präoperativ dokumentierte neurologische Komplikationen auf die postoperativen Ergebnisse bei Patienten mit IE?
- Welchen Einfluss hat der Zeitpunkt der operativen Therapie abhängig vom Auftreten neurologischer Komplikationen auf die postoperativen Ergebnisse bei Patienten mit IE?
- Wie häufig treten welche postoperativen Komplikationen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs und präoperativen Risikofaktoren auf?

3. Patienten und Methodik

3.1 Patientenkollektiv und Datenerfassung

Es wurden retrospektiv alle Patienten identifiziert, die zwischen Januar 2005 und Dezember 2018 eine herzchirurgische Therapie einer IE an einem der beiden Standorte der Herzchirurgischen Klinik des LMU Klinikums (Campus Großhadern und Herzklinik am Augustinum) erfahren haben.

Aus diesem Kollektiv von insgesamt 561 Patienten konnte bei 125 Patienten eine zerebrale Embolie nachgewiesen werden. Um eine homogene Gruppe zu erhalten, wurden zur Untersuchung nur diejenigen Patienten herangezogen, bei welchen bereits präoperativ zerebrale Embolien diagnostiziert wurden ($n = 119$). Patienten bei denen postoperativ Embolien detektiert wurden ($n = 2$), sowie diejenigen mit zeitlich unklar aufgetretenen Embolien ($n = 4$) wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

Die Datenerfassung erfolgte durch retrospektive Analyse der Krankenblattübersicht. Weitere Informationen wurden zum Zeitpunkt der routinemäßigen Nachsorge in unserem Klinikum oder durch Telefoninterviews mit den Patienten und/oder ihren jeweiligen Ärzten erhoben. Die gesamte Nachbeobachtungszeit umfasste das Zeitintervall zwischen der primären Operation der IE und dem letzten Kontakt mit dem jeweiligen Patienten. Verstorbene Patienten wurden nicht von der Untersuchung ausgeschlossen.

Die Ethikkommissionen der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) erteilte die Genehmigung für die Studie (#19-730).

Die Diagnose einer IE wurde in Anlehnung an die modifizierten Duke–Kriterien gestellt [16]. Diese kann erfolgen, wenn zwei Hauptkriterien, ein Hauptkriterium und drei Nebenkriterien oder alle fünf Nebenkriterien erfüllt werden.

Kriterien		Bemerkungen
Hauptkriterien		
1. Mikrobiologie	Nachweis Endokarditis-"typischer" Mikroorganismen in zwei separaten Blutkulturen: <i>Streptococcus bovis</i> , Viridans-Streptokokken, HACEK Gruppe, <i>Staphylococcus aureus</i> oder (ambulant erworbene) Enterokokken ohne Nachweis eines primären Focus	
	(oder) Anhaltend positive Blutkulturen mit einem Keim, vereinbar mit einer Endokarditis (s.o.)	- Mindestens 2 Blutkulturen-Sets gewonnen mit zwei separaten Abnahmen mit Mindestabstand von 12 Stunden (oder) - in aller drei von 3 Blutkulturen oder in 3 von mindestens 4 und mehr Blutkulturen, die mittels separaten Venenpunktionen mit Mindestabstand von erster und letzter von 1 Stunde erhalten
	(oder) Eine positive Blutkultur mit <i>Coxiella burnetii</i> oder Phase I-IgG-Antikörper-Titer > 1:800	
2. Nachweis der Endokardbeteiligung	Neue Klappeninsuffizienz (paravalvuläre Läsionen im Herz-CT, abnorme Aktivität in der Umgebung der implantierten Klappenprothese in der PET- bzw. im SPECT/CT [43])	
	(oder) Für IE positive Echokardiografie	- Neue Dehiszenz einer Klappenprothese (oder) - Periannulärer Abszeß (oder)

		- Andere IE-typische Befunde wie Vegetation, Klappenperforation oder Aneurysma
Nebenkriterien		
1. Prädisposition für infektiöse Endokarditis (oder)	Prädisponierende Herzerkrankung Intravenöser Drogenabusus	Zu den mit IE assoziierten kardialen Zuständen gehören u.A: Herzfehler wie die bikuspidale Aortenklappe, Mitralklappenprolaps und frühere infektiöse Endokarditis in der Anamnese. Außerdem kardiale Erkrankungen wie Aortenklappenstenose, Aortenklappen- und Mitralklappeninsuffizienz werden als prädisponierende kardiale Zustände gesehen [44].
2. Fieber	Körpertemperatur über 38 °C	
3. Vaskuläre Syndrome bzw. Phänomene	<ul style="list-style-type: none"> - Embolien - Septische Infarkte - Janeway-Läsionen - Mykotische Aneurysmen - Hirnblutungen - Einblutungen der Schleimhäute 	
4. Immunologische Phänomene	<ul style="list-style-type: none"> - Glomerulonephritis - Roth-Flecken des Augenhintergrundes bei Netzhautblutung - Osler-Knötchen - Positive Rheumafaktoren 	
5. Mikrobiologische Anzeichen	Positive Blutkulturen, die keine der Hauptkriterien erfüllen (oder) serologischer Hinweis auf aktive Infektion mit einem Mikroorganismus, der „typisch“ für eine IE ist	

Tabelle 1. Modifizierte Duke – Kriterien; eigene Tabelle mit Adaptation der allgemein bekannten und mehrfach publizierten klinischen Kriterien nach Duke [42,43]

Es handelt sich definitiv um eine Endokarditis beim Erfüllen von:

- zwei Hauptkriterien
- einem Hauptkriterium und drei Nebenkriterien
- oder fünf Nebenkriterien.

"Möglich" oder „Wahrscheinlich“ ist eine IE, wenn

- ein Haupt- und ein Nebenkriterium
- oder drei Nebenkriterien erfüllt sind.

Zu den wichtigsten echokardiographischen Befunden, die Hauptkriterien für die Diagnose "IE" sind, gehören Vegetationen, Abszesse, Pseudoaneurysmen und eine neu aufgetretene/zunehmende Dehiszenz der künstlichen Herzklappe. Die Transösophageale Echokardiographie (TEE) hat hier eine Sensitivität über 90% [1].

Da insbesondere Thromben, Raumforderungen und rheumatoide Läsionen sonographisch oft nur schwer von Vegetationen zu unterscheiden sind [1], muss eine präoperativ gestellte Diagnose einer IE eventuell postoperativ korrigiert werden.

Auch in unserem ursprünglichen Patientengut wurden solche Fälle beobachtet und von der Datenanalyse ausgeschlossen.

3.2 Subgruppen – Bildung

Insgesamt wurde retrospektiv ein Kollektiv aus 119 Patienten untersucht, bei denen es präoperativ zu einer zerebralen Embolie im Rahmen einer IE gekommen war.

Zur statistischen Analyse wurden aus diesem Kollektiv drei Gruppen in Abhängigkeit der Zeitspanne zwischen zerebraler Embolie und operativer Sanierung der IE definiert:

- **Gruppe A = „früh“ (n = 40)**
Operativer Eingriff 1 – 7 Tage nach zerebraler Embolie
- **Gruppe B = „intermediär“ (n = 35)**
Operativer Eingriff 8 – 21 Tage nach zerebraler Embolie
- **Gruppe C = „spät“ (n = 44)**
Operativer Eingriff 22 Tage oder später nach zerebraler Embolie

Die o.g. Gruppen wurden hinsichtlich prä-, intra- und postoperativer Parameter verglichen und dahingehend untersucht, ob sich Unterschiede bezüglich der operativen Ergebnisse feststellen ließen.

3.3 Definitionen klinischer Ereignisse

Präoperative Ereignisse

Eine präoperative zerebrale Embolie wurde entweder als hämorrhagischer Schlaganfall, ischämischer Schlaganfall oder nicht-hämorrhagische/nicht-ischämische Embolie definiert und von einem einzelnen, für die Studie verblindeten Neurochirurgen anhand der fachradiologischen Befunde der Schnittbilddiagnostik (Craniale Computertomographie (CCT) oder MRT) zugeordnet.

Ausnahmen waren die Fälle, die anhand der zusätzlichen Information wie Operationsberichte (operativ versorgte intraparenchymatöse Blutungen z.B. bei mykotischem Aneurysma) oder neurologischer Stellungnahme / Dokumentation (z.B. Meningitis) bereits anders definiert werden konnten.

Postoperative Ereignisse

Ein neu aufgetretener postoperativer Schlaganfall wurde definiert als jeder neue Schlaganfall, der durch eine neurologische Beurteilung und/oder eine Schnittbilddiagnostik des Gehirns (Computertomographie oder MRT) diagnostiziert und verifiziert wurde [45].

Bezüglich des Zeitpunktes der stattgehabten Embolie wurde bei Fehlen neurologischer Ausfälle der erste positive Nachweis in der Schnittbilddiagnostik (CCT oder MRT) als Zeitpunkt der Embolie definiert.

Neurologische Beurteilung der Patienten erfolgte durch behandelnde Ärzte oder Neurologen (am häufigsten im Rahmen der konsiliarischen Vorstellung).

Eine postoperative Niereninsuffizienz wurde entweder als temporär oder permanent im Hinblick auf die Notwendigkeit einer Dialyse definiert.

Mortalität

Die Krankenhausmortalität wurde definiert als Tod des Patienten vor Entlassung. Die Mortalität während der Nachbeobachtungszeit wurde dementsprechend als Tod aus jeglichem Grund nach der Entlassung aus dem Krankenhaus definiert.

3.4 Statistik

Die Datenanalyse wurde gemäß den Richtlinien für Statistik und Datenberichterstattung des European Journal of Cardio-Thoracic Surgery durchgeführt [46].

Kategorische Variablen wurden unter Verwendung der absoluten Anzahl und des Prozentsatzes des Auftretens angegeben. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder, wenn die Standardabweichung den Mittelwert überstieg, als Median mit Interquartilsbereich (IQR; 25. bis 75. Perzentile) bezeichnet. Für Gruppenvergleiche wurde der Fisher-Freeman-Halton-Test verwendet. Um potentielle Prädiktoren und unabhängige Risikofaktoren für die Krankenhausmortalität zu identifizieren, wurden die präoperativen Daten zu Patientencharakteristika, Komorbiditäten und vorangegangenen herzchirurgischen Eingriffen statistisch mittels univariater und multivariater Regressionsanalyse analysiert. Unter Verwendung der Variablen mit einem Signifikanzwert (p-Wert) $<0,1$ aus der univariaten Analyse wurde ein binäres logistisches Regressionsmodell erstellt. Ein p-Wert von $<0,05$ galt als Grenze der statistischen Signifikanz. Die Überlebenszeit wurde nach der Kaplan-Meier-Methode mit dem Log-rank (Mantle-Cox) und dem Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test für den Gruppenvergleich geschätzt.

Die statistische Analyse wurde mit dem Statistik-Softwarepaket SPSS (Version 25.0; IBM, Ehningen, Deutschland) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Demographie und Vorerkrankungen des Patientenkollektivs

Das Gesamtkollektiv der 119 untersuchten Patienten mit IE wurde zu 65,6% (n=78) mit Patienten mit männlichem Geschlecht. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Operation 61 ($\pm 14,7$) Jahre. Dabei war der jüngste operierte Patient 1 Jahr alt, und der älteste 84 Jahre alt.

Bei insgesamt 73 Patienten (61,3%) wurde präoperativ eine arterielle Hypertonie dokumentiert. Eine koronare Herzkrankheit war bei 29 Patienten des Gesamtkollektivs (24,4%) bekannt, bei 14 Patienten (11,8%) bestand anamnestisch ein Zustand nach Myokardinfarkt. Häufig dokumentierte kardiovaskuläre Risikofaktoren waren außerdem eine Hyperlipoproteinämie bei 36 Patienten (30,3%) sowie ein Nikotinabusus bei 23 Patienten (19,3%). Zweiundvierzig Patienten des Gesamtkollektivs (35,3%) hatten bei Aufnahme eine Niereninsuffizienz, bei 25 Patienten war ein Diabetes mellitus vorbekannt (21%). Dreiundzwanzig Patienten (19,3%) waren adipös.

Mit 45,2% konnte der größte Prozentsatz der Patienten präoperativ dem NYHA Stadium III zugeordnet werden, weitere 22,6% bzw. 24,7% verteilten sich auf die Stadien I bzw. II.

Bezüglich der linksventrikulären Ejektionsfunktion zeigten 55,9% der Patienten (n=66) präoperativ einen Wert zwischen 35% und 60%, eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von unter 35% konnte bei 10 Patienten (8,5%) detektiert werden.

Eine Darstellung der präoperativen Patientencharakteristika und deren Verteilung innerhalb der Subgruppen zeigt die Abbildung 9.

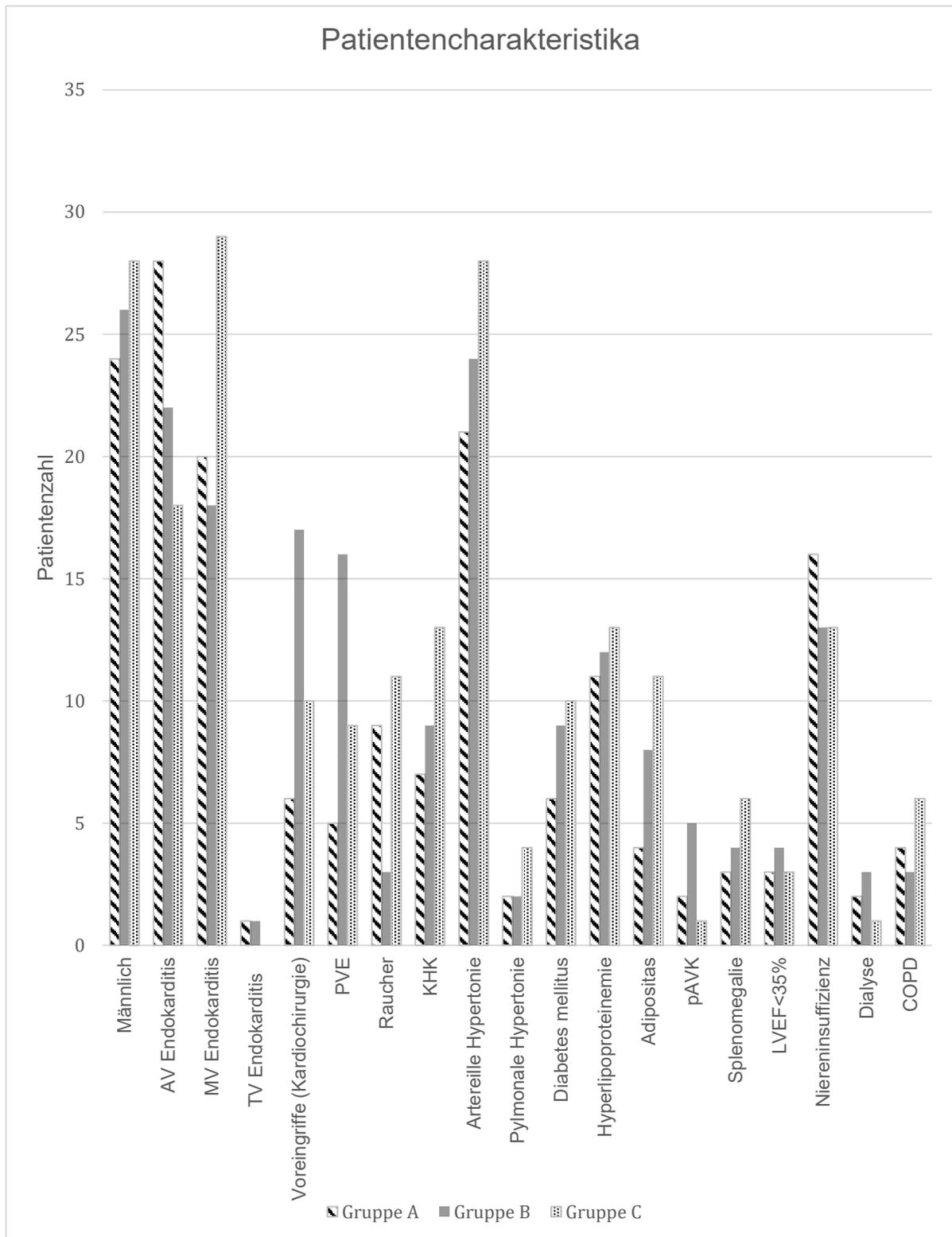


Abbildung 9. Patientencharakteristika. PVE, Prothesenendokarditis; KHK, Koronare Herzkrankheit; pAVK, Periphere arterielle Verschlusskrankheit; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Der größte Anteil der präoperativ diagnostizierten zerebralen Embolien resultierte in ischämischen Schädigungen des Gehirns (79 Patienten, 66,4%). Bei 29 Patienten (24,4%) konnten hämorrhagische Schädigungen festgestellt werden. Bei 11 Patienten

(9,2%) konnten Embolien nachgewiesen werden, die jedoch weder einem ischämischen noch hämorrhagischen Schlaganfall eindeutig zugeordnet werden konnten (s. 4.3.2.).

Weitere Daten zu präoperativen Befunden finden sich in der Tabelle 2.

	Alle	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	p-Wert
Alter (Median)	61,0±14,7	57,5±17,3	62,5±14,3	62,9±12,1	0,358
Männlich	78(65,5%)	24(60,0%)	26(74,3%)	28(63,6%)	0,407
Voreingriffe (Kardiochirurgie)	33(27,7%)	6(15,0%)	17(48,6%)	10(22,7%)	0,003*
Raucher	23(19,3%)	9(22,5%)	3(8,6%)	11(25,0%)	0,152
KHK	29(24,4%)	7(17,5%)	9(25,7%)	13(29,6%)	0,399
Arterielle Hypertonie	73(61,3%)	21(52,5%)	24(68,6%)	28(63,6%)	0,335
Pulmonale Hypertonie	8(6,7%)	2(5,0%)	2(5,7%)	2(4,6%)	0,815
Diabetes mellitus	25(21,0%)	6(15,0%)	9(25,7%)	10(22,7%)	0,493
Hyperlipoproteinemie	36(30,3%)	11(27,5%)	12(34,3%)	13(29,6%)	0,809
Adipositas	23(19,3%)	4(10,0%)	8(22,9%)	11(25,0%)	0,181
pAVK	8(6,7%)	2(5,0%)	5(14,3%)	1(2,3%)	0,132
Splenomegalie	13(10,9%)	3(7,5%)	4(11,4%)	6(13,6%)	0,708
LVEF<35%	10(8,4%)	3(7,5%)	4(11,4%)	3(6,8%)	0,772
Niereninsuffizienz	42(35,3%)	16(40,0%)	13(37,1%)	13(29,6%)	0,584
Dialyse	6(5,0%)	2(5,0%)	3(8,6%)	1(2,3%)	0,438
COPD	13(10,9%)	4(10,0%)	3(8,6%)	6(13,6%)	0,814
Zerebrale Embolie					
Ischämischer Schlaganfall	79(66,4%)	31(77,5%)	22(62,9%)	26(59,1%)	0,177
Hämorrhagischer Schlaganfall	29(24,4%)	4(10,0%)	8(22,9%)	17(38,6%)	0,009*
Andere zerebrale Embolien ohne Ischämieareale	11(9,2%)	5(12,5%)	5(14,3%)	1(2,3%)	0,103

Tabelle 2. Präoperative Befunde (Adaptation aus eigener Publikation mit leichten Veränderungen, [45]), KHK, Koronare Herzkrankheit; pAVK, Periphere arterielle Verschlusskrankheit; LVEF, Left ventricular ejection fraction, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung;

4.2 Präoperative Befunde

4.2.1 Klappenbefall

Zwischen Januar 2005 und Dezember 2018 wurden in o.g. Einrichtungen 119 Patienten mit präoperativer Hirnembolie aufgrund einer IE operiert.

Bei 89 (74,8%) dieser Patienten handelte es sich dabei um eine Endokarditis einer nativen Klappe, bei 30 Patienten (25,2%) war eine prothetische Klappe (PVE) befallen.

Aorten- und Mitralklappe waren nahezu gleichermaßen häufig betroffen, so zeigte sich bei 68 Patienten (57,1%) eine Endokarditis der Aortenklappe und bei 67 Patienten (56,3%) eine Mitralklappenendokarditis. Eine Doppelklappenendokarditis der Aorten- und Mitralklappe wurde bei 17 Patienten (14,3%) diagnostiziert. Nur wenige Patienten (n=2; 1,7%) zeigten eine zusätzliche Endokarditis der Trikuspidalklappe.

4.2.2 TEE-Befunde

Bei 103 Patienten (86,6%) des Gesamtkollektivs wurden präoperativ in der transösophagealen Echokardiographie Vegetationen diagnostiziert, die u.a. zur Diagnose einer Endokarditis führten. Der Großteil der nachgewiesenen Vegetationen stellten jene dar, die größer als 8mm waren:

- 55,3% (n=57) der Patienten zeigten Vegetationen > 8mm
- 16,5% (n=17) der Patienten zeigten Vegetationen zwischen 5 und 8mm
- 21,4% (n=22) der Patienten zeigten Vegetationen < 5mm

In 7 Fällen (6,8%) wurde beim Nachweis von Vegetationen keine Größe dokumentiert.

4.2.3 Erregerspektrum

Positive Blutkulturen mit Erregernachweisen konnten präoperativ bei 93 Patienten (78,2%) gewonnen werden.

Die am häufigsten identifizierten pathologischen Stämme waren Staphylokokken (42,0%), Streptokokken (18,5%) und Enterokokken (13,5%). Weitere Erreger konnten bei ca. 5% der Patienten nachgewiesen werden.

Standardmäßig wurden neben den präoperativ gewonnenen Blutkulturen auch intraoperativ gewonnene Materialproben zur mikrobiologischen Begutachtung eingeschickt. Unter Berücksichtigung dieser Proben konnten Erreger bei insgesamt 103 Patienten (86,6%) nachgewiesen werden. Ergänzt man die Analyse mit den intraoperativ gewonnenen Materialien, dann waren die am häufigsten identifizierten pathologischen Stämme Staphylokokken (n=50, 48,5%), Streptokokken (n=27, 26,2%) und Enterokokken (n=16, 15,5%). Weitere Erreger wie z.B. *Candida albicans*, *Lactobacillus*, ESBL konnten bei ca. 10% (n=10) der Patienten nachgewiesen werden.

Bei 16 Patienten (13,4%) konnte prä- und intraoperativ kein positiver Erregernachweis erfolgen.

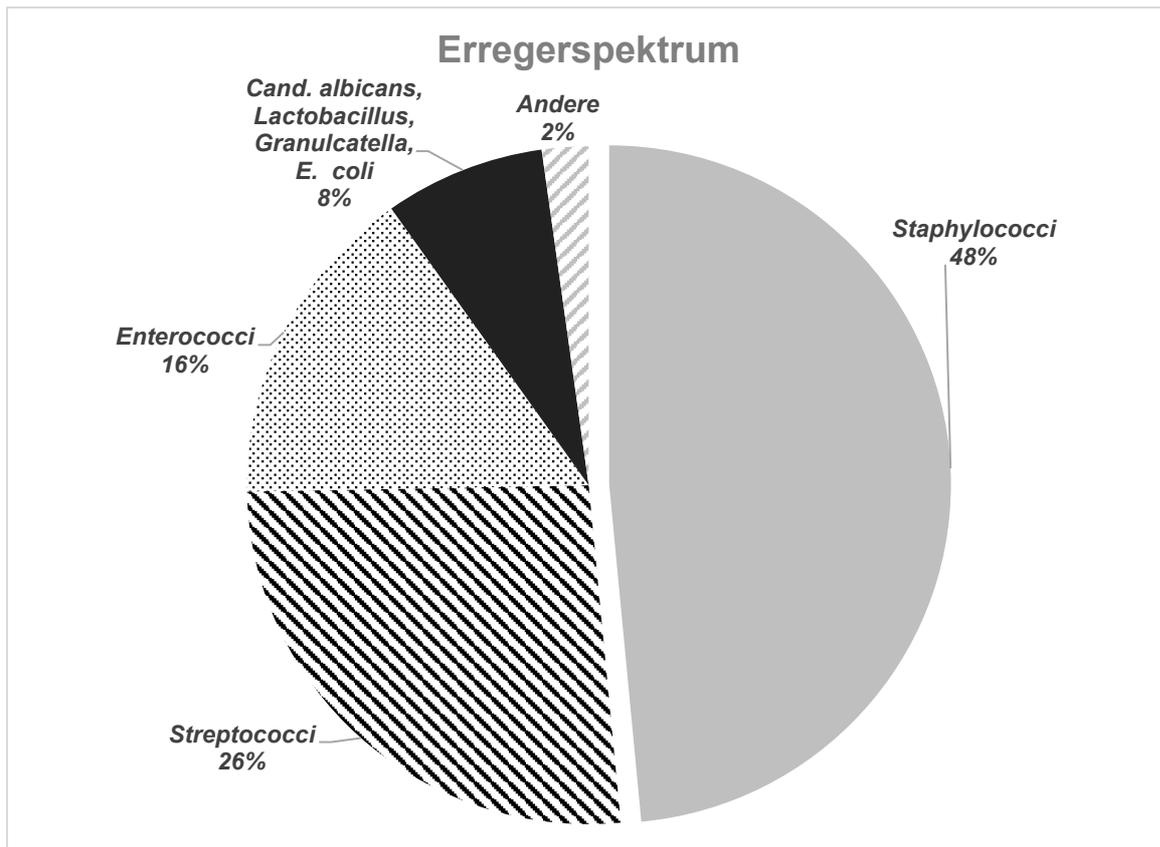


Abbildung 10. Erregerspektrum

4.2.4 Klinische Symptomatik

Die am häufigsten von Patienten beschriebenen oder durch klinische Untersuchung diagnostizierten Symptome der Endokarditis waren mit 56,3% „Fieber“ und „allgemeine Schwäche“ (46,4%). Außerdem wurden häufig weitere unspezifische Symptome wie „Unwohlsein“ (25,9%) sowie „Grippe-ähnliche Symptomatik, Schüttelfrost und/oder Schweißausbrüche“ (24,1%) angegeben.

Weitere Symptome und deren prozentuales Auftreten sind in Abbildung 11 dargestellt.

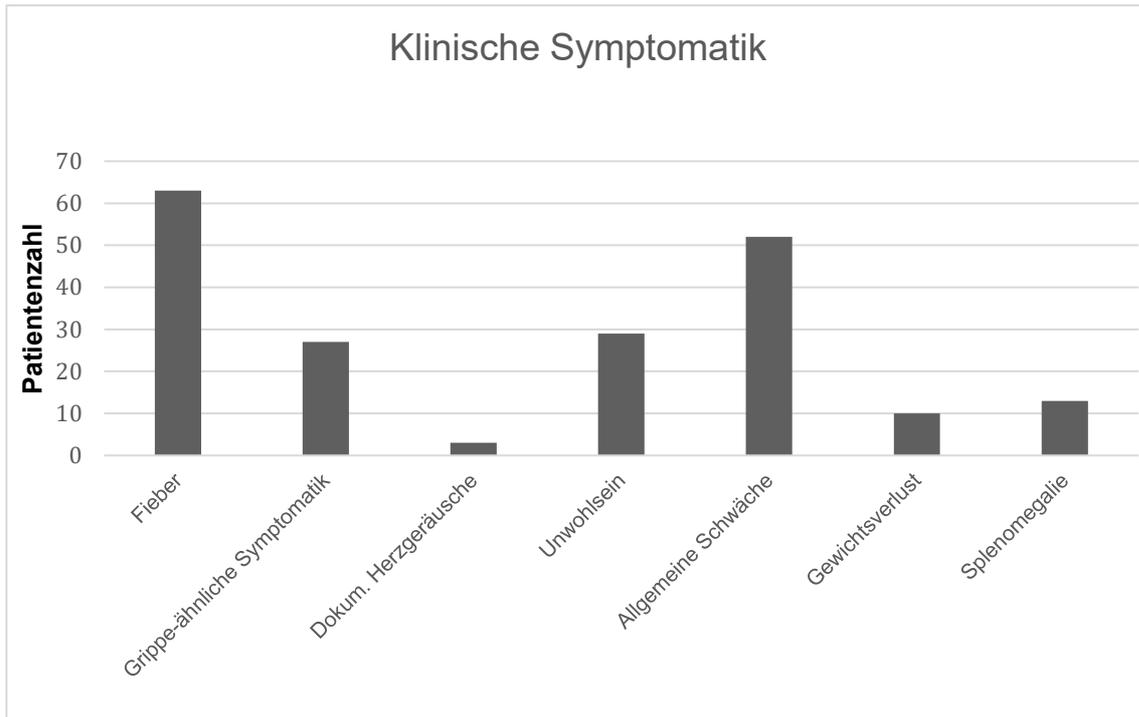


Abbildung 11. Klinische Symptomatik (n=119). Dokum., Dokumentierte

Obwohl bei allen 119 Patienten im untersuchten Kollektiv bereits präoperativ zerebrale Embolien vorlagen, haben nur 71,4% (n=85) der Patienten präoperativ eine klinische Symptomatik angeboten, welche einem fokalen neurologischen Ausfallerscheinungsbild zugeordnet werden konnte.

4.3 Embolien

4.3.1 Diagnose „zerebrale Embolie“

Als primärer Zeitpunkt der Diagnose „zerebrale Embolie“ wurde der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens einer neurologischen Symptomatik definiert. Die klinische Verdachtsdiagnose einer neurologischen Komplikation wurde durch weitere Diagnostik (CCT- und/oder MRT-Untersuchung sowie Liquorpunktion bei Verdacht auf eine Meningitis) bestätigt. Bei den Patienten ohne fokale-neurologische Symptomatik (Zufallsbefund, Diagnostik im Rahmen Abklärung der Haupterkrankung etc.) wurde der Zeitpunkt der Diagnose „zerebrale Embolie“ mittels CCT oder MRT-Diagnostik festgelegt.

4.3.2 Charakter der zerebralen Embolien

Bei 90,8% (n=108) der Patienten mit IE und zerebraler Embolie konnte präoperativ ein Schlaganfall diagnostiziert werden. Dieser stellte sich in den meisten Fällen (66,4%, n=79) als ischämischer Schlaganfall dar. Zu dieser Gruppe gehören auch die Patienten, die gleichzeitig mit einer Meningitis (n=3) oder einem Hirnabszess (n=3) einen ischämischen Schlaganfall entwickelten (n=6).

Ein rein hämorrhagischer Schlaganfall wurde bei 7 Patienten (5,8%) nachgewiesen. Eine Subgruppenanalyse subarachnoidal vs. intraparenchymatös wurde aufgrund der zu niedrigen Patientenzahl nicht durchgeführt. Kein Patient mit alleiniger subarachnoidaler Blutung wurde in unserem Patientenkollektiv beobachtet. In einem Fall kam es zu einem hämorrhagischen Schlaganfall aufgrund eines mykotischen Aneurysmas.

Mischbilder aus hämorrhagisch-ischämischen Schlaganfällen fanden sich bei 18,5% (n=22) der Patienten. Bei 6 Patienten (5%) war die Beschreibung des neuroradiologischen Befundes nicht eindeutig und als „kleine Veränderungen“ bezeichnet; diese Patienten präsentierten auch keine neurologische Symptomatik. Diese 6 Fälle waren weder einem hämorrhagischen noch ischämischen Schlaganfall eindeutig zuzuordnen und wurden deshalb unter der Gruppe der „nicht-hämorrhagisch/nicht-ischämische Embolien“ subsummiert.

Andere Krankheitsbilder wie eine TIA (n=1), eine Meningitis (n=2), ein Hirnabszess (n=2) als Folgen einer zerebralen Embolie, die jedoch bildmorphologisch weder einem

hämorrhagischen noch ischämischen Schlaganfall eindeutig zuzuordnen waren, wurden ebenfalls unter der Gruppe der „nicht-hämorrhagisch/nicht-ischämische Embolien“ subsummiert und traten insgesamt mit „kleiner Veränderungen“ bei 9,2% (n=11) der Patienten auf.

Eine akute eindeutige/fokale neurologische Symptomatik war präoperativ bei 71,4% (n=85) der Patienten vorhanden (bei 2 Patienten bzw. 1,7% trat eine fokale neurologische Symptomatik erst später – also erst postoperativ – auf). Bei 28,6% (n=34) der Patienten wurde keine klinische Symptomatik angegeben, die man einem fokalen neurologischen Ausfallserscheinungsbild zuordnen konnte. Kein einziger Fall der präoperativen Embolie wurde rein klinisch / symptomatisch gestellt.

4.3.3. Weiter Embolisationsorte

Von den in dieser Arbeit untersuchten 119 Patienten mit zerebralen Embolien wiesen 46,2% (n=55) zusätzliche Embolien in anderen Organsystemen auf. Hierbei war die Milz mit 22,7% (n=27) am häufigsten betroffen, gefolgt von der Niere mit 10,9% (n=13). Weitere Embolien konnten in der Lunge (n=2, 1,7%) und anderen Organen wie Haut oder Augen nachgewiesen werden (n=13, 10,9%).

4.4 Operative Versorgung

4.4.1 Zeitintervall zwischen Diagnose und Operation

Das Zeitintervall zwischen Diagnose einer zerebralen Embolie und operativer Therapie der IE betrug in unserem Patientenkollektiv im Durchschnitt 22,9 Tage. In der Gruppe A (= „früh“, n = 40) betrug das Zeitintervall zwischen Diagnose einer zerebralen Embolie und Operation im Durchschnitt 3 Tage, in der Gruppe B (= „intermediär“, n = 35) 12 Tage und in der Gruppe C (= „spät“, n = 44) 34 Tage nach stattgehabter zerebraler Embolie.

Bei den meisten Patienten erfolgten vor der kardiochirurgischen Behandlung mehrere ambulante und/oder stationäre Vorstellungen, Behandlungen und Verlegungen, weswegen sich das Zeitintervall zwischen Diagnose einer Embolie und operativer Therapie nicht immer exakt ermitteln ließ. In solchen Fällen wurde der erste positive Nachweis einer zerebralen Embolie in der Schnittbilddiagnostik (CCT oder MRT) als Zeitpunkt der Diagnose einer Embolie definiert.

Das Zeitintervall zwischen Aufnahme des Patienten in unsere Klinik und Operation der IE betrug im Durchschnitt 6 Tage ($\pm 13,2$).

4.4.2 Chirurgische Behandlung

Die chirurgische Behandlung der IE wurde in den meisten Fällen elektiv (47,9%), im Sinne einer geplanten Operation, durchgeführt. Eine dringliche Operationsindikation (innerhalb von 24-48 Stunden) bestand in 24,4% der Fälle, wohingegen 27,7% der Patienten notfallmäßig operiert werden mussten.

Im Falle einer Aortenklappenendokarditis erfolgte die chirurgische Sanierung der infizierten Klappe in 49 Fällen durch einen Klappenersatz, wobei 45 biologische und 4 mechanische Klappen verwendet wurden (n=49; 41,2%); 3 Patienten erhielten einen Aortenklappenersatz mittels Homograft (n=3; 2,5%).

Die Mitralklappe wurde bei 41 (34,5%) Patienten ersetzt; hier wurde bei 37 Patienten eine biologische, bei 4 Patienten eine mechanische Klappe verwendet und bei 8 (6,7%) Patienten eine Mitralklappenrekonstruktion durchgeführt wurde.

Die Trikuspidalklappe wurde bei 2 (1,7%) Patienten ersetzt, wobei je eine biologische und eine mechanische Klappe verwendet wurde. Zwei weitere Patienten (1,7 %) erhielten eine Rekonstruktion der Trikuspidalklappe.

Parameter	Patienten
	(n=119)
Priorität	
Elektiv	57 (47,9%)
Dringend	29 (24,4%)
Notfall	33 (27,7%)
Operative Technik	
<i>Aortenklappe</i>	
Ersatz	49 (41,2%)
Homograft	3 (2,5%)
<i>Mitralklappe</i>	
Ersatz	41 (34,5%)
Rekonstruktion	8 (6,7%)
<i>Trikuspidalklappe</i>	
Ersatz	2 (1,7%)
Rekonstruktion	2 (1,7%)
<i>Operation an der Aorta</i>	
Ersatz der Ao. ascendens	5 (4,2%)
Ersatz des Aortenbogens	1 (0,8%)
Aorto-koronarer Bypass	12 (10,1%)
Perikard-Plastik	22 (18,5%)
VSD Verschluss	3 (2,5%)
SM Explantation	4 (3,4%)
Andere	6 (5,0%)
Intraoperative "technische" Daten, Mittelwert (±SD)	
Herz-Lungen-Maschine (HLM)Zeit (Min.)	138,2 ± 61,1
Abklemmzeit (Min.)	94,8 ± 41,9
Reperfusionszeit (Min.)	36,0 ± 20,6
Niedrigste Temperatur (°C)	33,0 ± 3,5

Tabelle 3. Chirurgische Behandlung (Adaptation aus eigener Publikation mit leichten Veränderungen, [45]) VSD, Ventrikelseptumdefekt; SM, Schrittmacher.

Andere begleitende Eingriffe umfassten die Rekonstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes durch eine Perikardplastik (n=22; 18,5%), einen Aortenersatz (n=6; 5%), eine koronare Revaskularisation (n=12; 10,1%), einen Ventrikelseptumdefekt-

Verschluss (VSD) (n=3; 2,5%), eine gleichzeitige Schrittmachereplantation (n=4; 3,4%) und andere kleinere Eingriffe (n=6; 5,0%) (Tabelle 3).

4.4.3 Intraoperative Befunde

Folgende Veränderungen und pathologische Befunde konnten intraoperativ festgestellt werden: Vegetationen (n=68; 57,1%), Klappendestruktion (n=47; 39,5%), Abszesse (n=31; 26,1%), subakute Endokarditis (n=7; 5,9%) und Thromben (n=2; 1,7%).

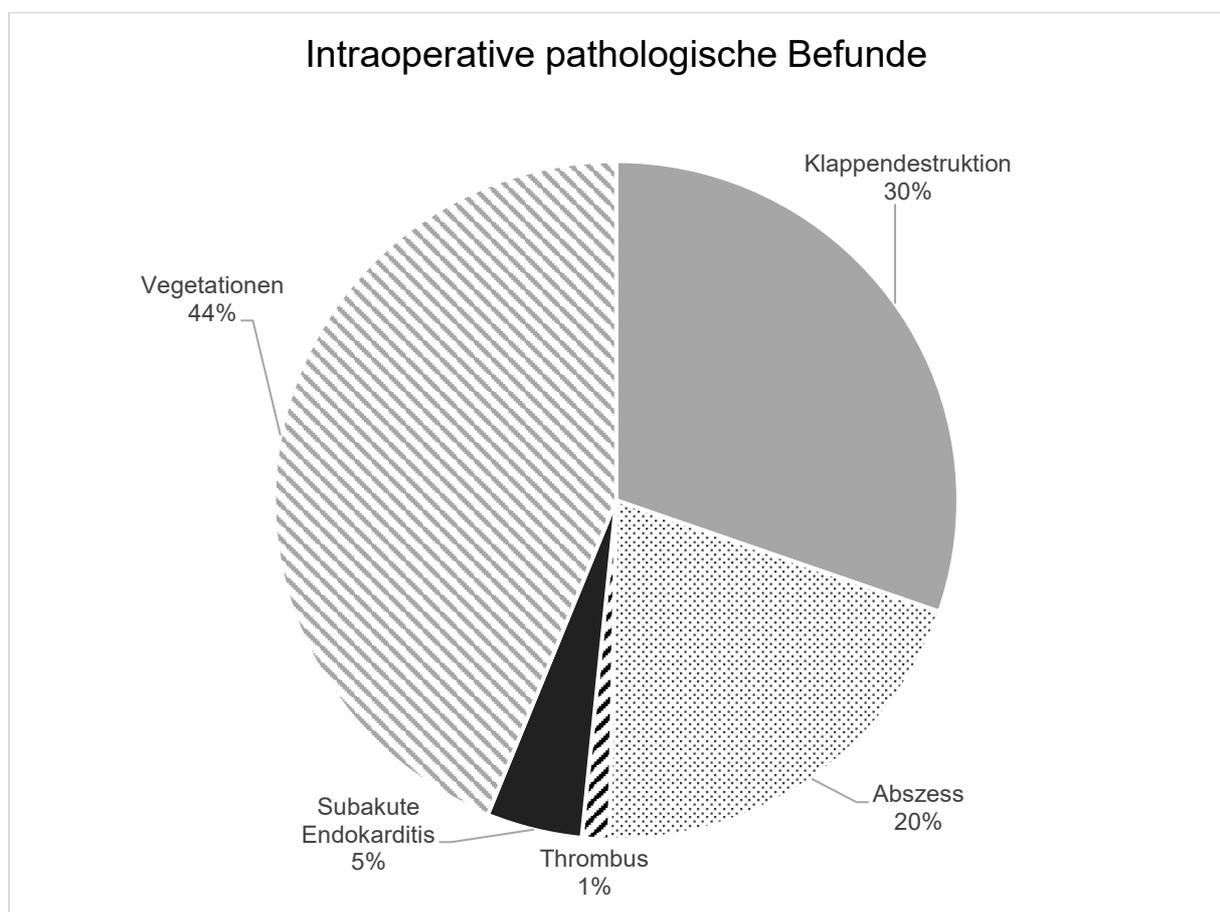


Abbildung 12. Intraoperative pathologische Befunde

4.4.4 Postoperative Komplikationen und Letalität

Folgende postoperative Komplikationen wurden am häufigsten beobachtet: permanentes Nierenversagen (n=26; 21,9%), Sepsis (n=28; 23,5%), Blutungen mit der Notwendigkeit einer erneuten Thorakotomie (n=11; 9,2%), die Notwendigkeit einer sekundären Herzschrittmacherimplantation (n=11; 9,2%) und Herz-Kreislaufversagen (n=10; 8,4 %). Eine Sternum-Wundinfektion trat bei nur 2,5% (n=3) aller Patienten auf [45].

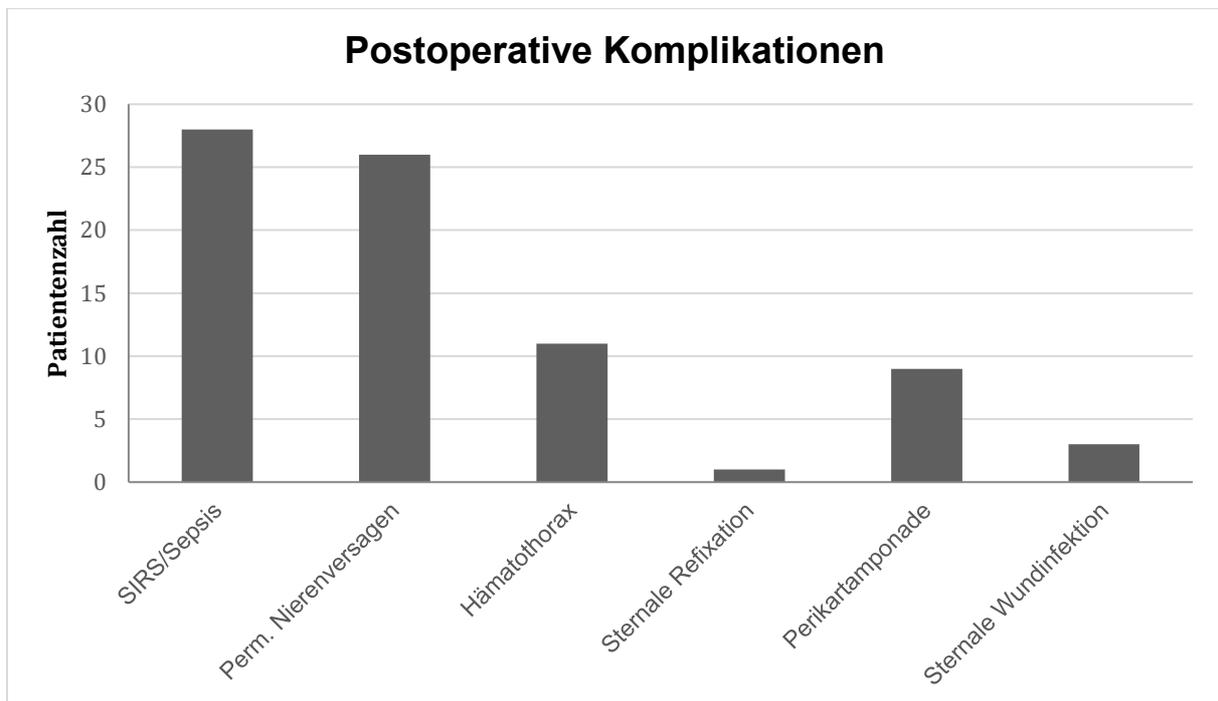


Abbildung 13. Postoperative Komplikationen. SIRS, Systemic Inflammatory Response Syndrome

Postoperativ wurde bei 28 Patienten (23,5% des Gesamtkollektivs) eine neurologische Symptomatik beobachtet. Neu aufgetretene Schlaganfälle traten bei insgesamt 7 Patienten (5,9%) im Sinne eines hämorrhagischen (n=2) oder ischämischen Schlaganfalls (n=5) auf.

Bei 23 Patienten (19,3%) mit präoperativ vorhandener neurologischer Symptomatik wurden postoperativ zusätzliche neurologische Komplikationen, wie z.B. eine CIP (Critical-Illness-Polyneuropathie) oder Krampfanfälle in der Aufwachphase dokumentiert.

Eine Re-Endokarditis konnte in sechs Fällen (5,0%) beobachtet werden, wobei fünf dieser Patienten erneut operiert werden mussten.

Von 119 Patienten des Gesamtkollektivs verstarben 18 (15,1%) während des stationären Aufenthaltes, weitere 12 Patienten (10,1%) verstarben während der Nachbeobachtungszeit. Weitere Daten zu postoperativen Ereignissen zeigt die Tabelle 4.

Parameter	Patienten
	(n=119)
Mortalität, N (%)	
Krankenhaus	18 (15,1%)
Follow-up	12 (10,1%)
Postoperative Komplikationen, N (%)	
Reintubation	11 (9,2%)
Tracheostomie	6 (5,0%)
Niereninsuffizienz (temporär)	7 (5,9%)
Niereninsuffizienz (dialysepflichtig)	26(21,9%)
Neu aufgetretener Schlaganfall	7 (5,9%)
LCO Syndrom	10 (8,4%)
Sepsis/SIRS	28 (23,5%)
Postoperat. SM-Implantation	11 (9,2%)
Rethorakotomie	11 (9,2%)
Untere Perikardiotomie	9 (7,6%)
Sternale Wundinfektion	3 (2,5%)
Krankenhausaufenthalt und Intensivstation (ICU)-Aufenthaltsdauer, Mittelwert (±SD)	
Beatmung (Stunden; IQR)	18,0 (9,8-53,3)
Tage auf ICU	5,5 ± 6,1
Tage in Krankenhaus	18,8 ± 14,1

Tabelle 4. Postoperatives Outcome (Adaptation aus eigener Publikation mit leichten Veränderungen, [45]) SIRS, Systemic Inflammatory Response Syndrome; LCO, Low Cardiac Output; SM, Schrittmacher; IQR, Interquartilsbereich.

4.5 Outcome Analyse in Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt

Zur statischen Analyse unterteilten wir das Gesamtkollektiv der 119 Patienten in drei Studiengruppen hinsichtlich des operativen Timings nach zerebraler Embolie, wobei der Zeitraum zwischen der primären Diagnose einer zerebralen Embolie und chirurgischer Sanierung betrug:

- Gruppe A: bis zu 7 Tage
- Gruppe B: 8 bis 21 Tage
- Gruppe C: mindestens 22 Tage

4.5.1 Patientencharakteristika, Komorbiditäten und präoperativer Status

Gruppe A konnten 40 Patienten zugeordnet werden. Das mittlere Alter betrug 57 (± 17) Jahre; 60% der Patienten waren Männer. Eine Aortenklappenendokarditis wurde hier bei 28 Patienten (70%) diagnostiziert, eine Endokarditis der Mitralklappe bei 20 Patienten (50%). Ein Schlaganfall – hämorrhagisch oder ischämisch – wurde präoperativ bei 35 Patienten (87,5%) dokumentiert, wobei nur 23 dieser Patienten eine neurologische Symptomatik aufwiesen.

Die Zeitspanne zwischen Auftreten der zerebralen Embolie und Operation der Endokarditis betrug im Durchschnitt drei Tage.

Die Gruppe B war mit 35 Patienten und einem mittleren Alter von 62 (± 14) Jahren vertreten, davon waren 26 Patienten männlich (74,3%). Eine Aortenklappenendokarditis wurde bei 62,9% (n=22) und eine Mitralklappenendokarditis bei 51,4% (n=18) der Patienten nachgewiesen. Bei 85,7% (n=30) der Patienten wurde präoperativ ein Schlaganfall diagnostiziert, 27 dieser Patienten boten eine neurologische Symptomatik.

Operiert wurden diese Patienten durchschnittlich 12 Tage nach Erstdiagnose der zerebralen Embolie.

In der Gruppe C fanden sich 44 Patienten mit einem mittlerem Alter von 63 (± 12) Jahren; 28 Patienten (63,6%) waren männlich. Eine Endokarditis der Aortenklappe wurde bei 18 dieser Patienten (40,9%) nachgewiesen, bei 29 Patienten war die

Mitralklappe befallen (65,9%). In 43 Fällen (97,7%) konnte präoperativ ein Schlaganfall diagnostiziert werden. Eine neurologische Symptomatik wurde präoperativ bei 35 Patienten (79,6%) dokumentiert.

Durchschnittlich wurden die Patienten der Gruppe C 34 Tage nach der primären Diagnose einer zerebralen Embolie operiert.

Bezüglich der präoperativen Patientencharakteristika zeigten sich kardiochirurgische Voreingriffe signifikant erhöht in der Gruppe B mit 48,6% (p=0,003).

Die Inzidenz einer Aortenklappenendokarditis war in der Gruppe A am höchsten (n=28; 70%; p=0,019), während Patienten in der intermediären Gruppe (B) die meisten Fälle von PVE (n=16; 45,7%; p=0,003) und kardialen Reoperationen (n=17; 48,6%; p=0,003) aufwiesen.

Im Vergleich zur früh operierten Gruppe (A) war die Inzidenz des hämorrhagischen Schlaganfalls (38,6% vs. 10,0%, p=0,009) in der intermediär (B) und spät (C) operierten Gruppe signifikant höher.

Staphylokokken (42,0%), Streptokokken (18,5%) und Enterokokken (13,5%) konnten als die häufigsten krankheitsauslösenden Keime identifiziert werden. Unter diesen fand sich zwar kein statistischer Unterschied hinsichtlich der Verteilung zwischen den Gruppen, jedoch konnten andere pathogene Erreger ausschließlich bei fünf Patienten der Gruppe C identifiziert werden (11,4%; p=0,011).

Weitere Daten zur präoperativen Situation im Gruppenvergleich zeigt die Tabelle 5 [45].

	Alle (n=119)	Gruppe A (n=40)	Gruppe B (n=35)	Gruppe C (n=44)	P-Wert
Alter (Median)	61,0 ± 14,7	57,5 ± 17,3	62,5 ± 14,3	62,9 ± 12,1	0,358
Männlich	78 (65,5%)	24(60,0%)	26(74,3%)	28(63,6%)	0,407
AV Endokarditis	68 (57,1%)	28(70,0%)	22(62,9%)	18(40,9%)	0,019*
MV Endokarditis	67 (56,3%)	20(50,0%)	18(51,4%)	29(65,9%)	0,268
TV Endokarditis	2 (1,7%)	1(2,5%)	1(2,9%)		0,530
Voreingriffe (Kardiochirurgie)	33 (27,7%)	6(15,0%)	17(48,6%)	10(22,7%)	0,003*
PVE	30 (25,2%)	5(12,5%)	16(45,7%)	9(20,5%)	0,003*
Raucher	23 (19,3%)	9(22,5%)	3(8,6%)	11(25,0%)	0,152

KHK	29 (24,4%)	7(17,5%)	9(25,7%)	13(29,6%)	0,399
Arterielle Hypertonie	73 (61,3%)	21(52,5%)	24(68,6%)	28(63,6%)	0,335
Pulmonale Hypertonie	8 (6,7%)	2(5,0%)	2(5,7%)	2(4,6%)	0,815
Diabetes mellitus	25 (21,0%)	6(15,0%)	9(25,7%)	10(22,7%)	0,493
Hyperlipoproteinemie	36 (30,3%)	11(27,5%)	12(34,3%)	13(29,6%)	0,809
Adipositas	23 (19,3%)	4(10,0%)	8(22,9%)	11(25,0%)	0,181
pAVK	8 (6,7%)	2(5,0%)	5(14,3%)	1(2,3%)	0,132
Splenomegalie	13 (10,9%)	3(7,5%)	4(11,4%)	6(13,6%)	0,708
LVEF<35%	10 (8,4%)	3(7,5%)	4(11,4%)	3(6,8%)	0,772
Niereninsuffizienz	42 (35,3%)	16(40,0%)	13(37,1%)	13(29,6%)	0,584
Dialyse	6 (5,0%)	2(5,0%)	3(8,6%)	1(2,3%)	0,438
COPD	13 (10,9%)	4(10,0%)	3(8,6%)	6(13,6%)	0,814
Zerebrale Embolie					
Ischämischer Schlaganfall	79(66,4%)	31(77,5%)	22(62,9%)	26(59,1%)	0,177
Hämorrhagischer Schlaganfall	29(24,4%)	4(10,0%)	8(22,9%)	17(38,6%)	0,009⁺
Embolien ohne Ischämieareale	11(9,2%)	5(12,5%)	5(14,3%)	1(2,3%)	0,103
Präoperative Beatmung	20(16,8%)	7(17,5%)	7(20,0%)	6(13,6%)	0,746
Präoperative Neurologie	85(71,4%)	23(57,5%)	27(77,1%)	35(79,6%)	0,055
Pathogene Mikroorganismen					
<i>Staphylococcus spp.</i>	50(42,0%)	19(47,5%)	15(42,9%)	16(36,4%)	0,582
<i>Streptococcus spp.</i>	22(18,5%)	8(20,0%)	5(14,3%)	9(20,5%)	0,747
<i>Enterococcus spp.</i>	16(13,5%)	4(10,0%)	7(20,0%)	5(11,4%)	0,439
Andere	5(4,2%)			5(11,4%)	0,011⁺

Tabelle 5. Daten zur präoperativen Situation im Gruppenvergleich (Adaptation aus eigener Publikation mit leichten Veränderungen, [45]). PVE, Prothesenendokarditis; KHK, Koronare Herzkrankheit; pAVK, Periphere arterielle Verschlusskrankheit; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung

4.5.2 Chirurgische Eingriffe

Die Indikation zur chirurgischen Behandlung wurde bei Vorhandensein oder Fortschreiten einer einzelnen oder einer Kombination von präoperativen Komplikationen wie Klappenfunktionsstörung (Insuffizienz) (n=102; 85,7%), paravalvulärer Abszessbildung (n=31; 26,0%), kardialem Low-Output-Syndrom (n=6; 5,0%) oder großen Klappenvegetationen (>8 mm) (n=57; 47,9%) gestellt.

Signifikant seltener vorhanden zeigte sich eine Aortenklappeninsuffizienz in der spät operierten Gruppe ($p=0,014$). Die Entwicklung eines präoperativen Low Cardiac Output Syndroms war signifikant häufiger in der intermediären Gruppe ($p=0,007$).

Parameter	Patienten (n=119)	Gruppe A (n=40)	Gruppe B (n=35)	Gruppe C (n=44)	P-Wert
Aorteniinsuffizienz	64(53,8%)	25(62,5%)	23(65,7%)	16(36,4%)	0,014*
Mitralinsuffizienz	89(74,8%)	32(80,0%)	22(62,9%)	35(79,6%)	0,154
Trikuspidalinsuffizienz	32(26,9%)	10(25,0%)	11(31,4%)	11(25,0%)	0,771
Low cardiac output	6(5,0%)	1(2,5%)	5(14,3%)	-	0,007*
Abszess in TEE	31(26,0%)	11(27,5%)	10(28,6%)	10(22,7%)	0,814
Vegetationen in TEE					
<5mm	22(18,5%)	5(12,5%)	8(22,9%)	9(20,5%)	0,432
5-8mm	17(14,3%)	9(22,5%)	4(11,4%)	4(9,1%)	0,216
>8mm	57(47,9%)	19(47,5%)	17(48,6%)	21(47,7%)	0,956
Periphere, septische Embolien	55(46,2%)	19(47,5%)	19(54,3%)	17(38,6%)	0,183

Tabelle 6. Die Indikation zur chirurgischen Behandlung (Adaptation aus eigener Publikation mit leichten Veränderungen, [45]). TEE, Transösophageale Echokardiographie

Hinsichtlich operativer Techniken ergab der Vergleich der Gruppen, dass Patienten in der frühen Operationsgruppe signifikant häufiger notfallmäßig operiert wurden als in der mittleren oder späten Operationsgruppe ($p=0,001$). Darüber hinaus war in der frühen Gruppe auch häufiger eine rekonstruktive Operation des linksventrikulären Ausflusstraktes erforderlich als in den beiden anderen Gruppen.

Bei Patienten, die spät operiert wurden (Gruppe C), wurde gegenüber den Patienten der intermediären Gruppe signifikant häufiger ein Mitralklappenersatz durchgeführt ($p=0,022$).

Hinsichtlich der Operationszeiten wurden keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen festgestellt.

Die Details der intraoperativen Daten sind in der Tabelle 7 aufgeführt.

Parameter	Patienten	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	P-Wert
	(n=119)	(n=40)	(n=35)	(n=44)	
Priorität					
Elektiv	57(47,9%)	11(27,5%)	21(60,0%)	25(56,8%)	0,006*
Dringend	29(24,4%)	9(22,5%)	8(22,9%)	12(27,3%)	0,852
Notfall	33(27,7%)	20(50,0%)	6(40,0%)	7(15,9%)	0,001*
Operative Technik					
Aortenklappe					
Ersatz	49(41,2%)	21(52,5%)	12(34,3%)	16(36,4%)	0,199
Homograft	3(2,5%)	1(2,5%)	2(5,7%)	-	0,195
Mitralklappe					
Ersatz	41(34,5%)	11(27,5%)	5(14,3%)	21(47,7%)	0,022*
Rekonstruktion	8(6,7%)	3(7,5%)	2(5,7%)	3(6,8%)	1,000
Trikuspidalklappe					
Ersatz	2(1,7%)	1(2,5%)	1(2,7%)	-	0,530
Rekonstruktion	2(1,7%)	-	2(5,7%)	-	0,085
Operation an Aorta					
Ersatz der Ao. ascendens	5(4,2%)	-	1(2,7%)	4(9,1%)	0,261
Ersatz des Aortenbogens	1(0,8%)	-	-	1(2,3%)	1,000
Bypass-Operation	12(10,1%)	2(5,0%)	5(14,3%)	5(11,4%)	0,375
Patchplastik	22(18,5%)	11(27,5%)	3(8,6%)	8(18,2%)	0,108
VSD Verschluss	3(2,5%)	-	1(2,7%)	2(4,6%)	0,512
SM- Explantation	4(3,4%)	1(2,5%)	1(2,7%)	2(4,6%)	1,000
Andere	6(5,0%)	-	1(2,7%)	5(11,4%)	0,101
Intraoperative "technische" Daten, Mittelwert (±SD)					
HLM Zeit (Min.)	138,2±61,1	137,0±63,8	146,6±58,6	132,5±61,1	0,398
Klemmzeit (Min.)	94,8±41,9	93,5±40,6	98,7±38,0	92,9±46,6	0,584
Reperusionszeit (Min.)	36,0±20,6	35,8±22,7	37,6±20,1	35,0±19,2	0,833
Niedrigste Temperatur (°C)	33,0±3,5	33,0±3,6	32,0±3,3	33,0±3,5	0,670

Tabelle 7. Analyse der intraoperativen Befunde und Techniken als beeinflussenden Faktoren (Adaptation aus eigener Publikation mit leichten Veränderungen, [45]). VSD, Ventrikelseptumdefekt; SM, Schrittmacher; HLM, Herz-Lungen-Maschine

4.5.3 Postoperative Komplikationen, Letalität und Gesamtüberlebensrate

Das Auftreten der häufigsten postoperativen Komplikationen wie Niereninsuffizienz (dialysepflichtig) (21,9%), Blutung/Nachblutung mit Re-Thorakotomie (9,2%), SM-Implantation (9,2%) und Low-Cardiac-Output Syndrom (8,4%) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Auch konnte kein Unterschied hinsichtlich des Auftretens neuer, postoperativer Schlaganfälle gezeigt werden.

Die Inzidenz der postoperativen Sepsis/SIRS war in der intermediären Gruppe (n=13) signifikant höher als in der frühen und späten chirurgischen Gruppe (p=0,049).

Keine signifikanten Unterschiede wurden zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der medianen Beatmungszeit (18 Stunden), der mittleren Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (5 Tage) und des Krankenhausaufenthalts (19 Tage) festgestellt. Weitere Daten zu postoperativen Ergebnissen sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Parameter	Patienten	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	P-Wert
	(n=119)	(n=40)	(n=35)	(n=44)	
Mortalität, N(%)					
"In-hospital"	18(15,1%)	6(15,0%)	9(25,7%)	3(6,8%)	0,066
In Follow-up	12(10,1%)	3(7,5%)	4(11,4%)	5(11,4%)	0,801
Postoperative Komplikationen, N(%)					
Reintubation	11(9,2%)	4(10,0%)	5(14,3%)	2(4,6%)	0,322
Tracheostomie	6(5,0%)	3(7,5%)	2(5,7%)	1(2,3%)	0,581
Niereninsuffizienz (transit.)	7(5,9%)	3(7,5%)	3(8,6%)	1(2,3%)	0,384
Niereninsuff. (Endstadium)	26(21,9%)	10(25,0%)	11(31,4%)	5(11,4%)	0,080
Neu aufgetretener Stroke	7(5,9%)	4(10,0%)	2(5,7%)	1(2,3%)	0,331
LCO Syndrom	10(8,4%)	3(7,5%)	5(14,3%)	2(4,6%)	0,288
Sepsis/SIRS	28(23,5%)	8(20,0%)	13(37,1%)	7(15,9%)	0,049*
Postop. SM-Implantation	11(9,2%)	2(5,0%)	4(11,4%)	5(11,4%)	0,523
Rethoracotomie	11(9,2%)	3(7,5%)	4(11,4%)	4(9,1%)	0,861
Untere Perikardiotomie	9(7,6%)	4(10,0%)	1(2,9%)	4(9,1%)	0,466
Sternal Wundinfekt	3(2,5%)	1(2,5%)	2(5,7%)	-	0,193
Krankenhausaufenthalt und Intensivstation (ICU)-Aufenthaltsdauer, Mittelwert (±SD)					
Beatmung (Stunden; IQR)	18,0(9,8-53,3)	24,0(12,0-72,0)	20,1(9,3-75,0)	14,0(9,0-26,0)	0,209
Tage auf ICU	5,5±6,1	6,2±6,0	6,2±6,8	4,3±5,4	0,213
Tage im Krankenhaus	18,8±14,1	15,6±10,5	17,1±11,1	23,2±17,8	0,210

Tabelle 8. Postoperatives Outcome (Adaptation aus eigener Publikation mit leichten Veränderungen [45]). LCO, Low Cardiac Output; SIRS, Systemic Inflammatory Response Syndrome; SM, Schrittmacher; IQR, Interquartilsbereich.

Die Krankenhausmortalität und Mortalität während der Nachbeobachtungszeit betrug für die gesamte Studienkohorte 15,1 % (n=18) bzw. 10,1 % (n=12).

Es wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Krankhausmortalität im Vergleich der drei Gruppen gefunden (p=0,066). Dennoch zeigte sich die Krankenhausmortalität, wenn auch nicht statistisch signifikant, in der intermediären (n=9; 25,7%) und früh-chirurgischen Gruppe (n=6; 15,0%) am höchsten.

Während der Nachbeobachtungszeit waren die Mortalitätsraten der drei Gruppen (früh vs. intermediär vs. spät) vergleichbar (p=0,801).

Die statistische Überlebenszeitschätzung ergab jedoch für Patienten der Gruppe B, intermediärer Operationszeitpunkt, signifikant schlechtere Resultate im Vergleich zu den frühen und späten Operationsgruppen ($p=0,019$).

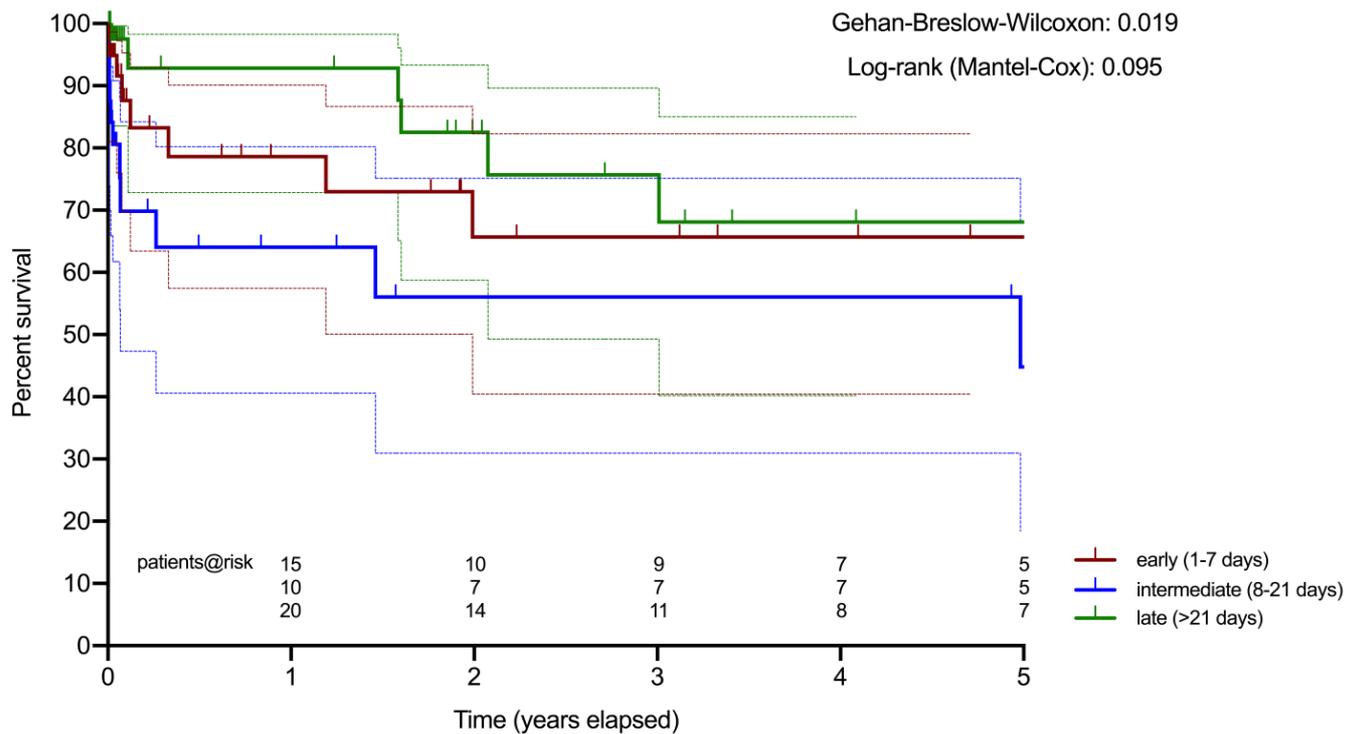


Abbildung 14. Aktuarische Gesamtüberlebensrate (Kaplan-Meier) Gruppe A zu B (blau) und C (grün) Percent survival= Überlebende (%), Time (years elapsed) = Zeit (in Jahren) (Adaptation aus eigener Publikation mit leichten Veränderungen, [45])

4.6 Analyse der Risikofaktoren

Eine univariate Analyse unter Verwendung der präoperativen Patientencharakteristika, Komorbiditäten und Operationsdaten der gesamten Studienkohorte (n=119) identifizierte "Alter" (p=0,002), "Vorhandensein von großen Vegetationen (>8 mm)" (p=0,018), "präoperative Niereninsuffizienz" (p=0,019), "vorherige mechanische Beatmung" (p=0,006) sowie intermediäre (p=0,026) und späte Operationen (p=0,041) als Prädiktoren für die In-Hospital-Mortalität.

Parameter	p-Wert
Alter	0,002*
KHK in Anamnese	0,097
Präoperative Bypass-Operation (<i>coronary artery bypass graft</i>)	0,059
Vegetationen >8 mm	0,018*
Herzinsuffizienz Grad IV nach NYHA (<i>New York Heart Association</i>)	0,065
Low cardiac output	0,060
Niereninsuffizienz	0,019*
Präoperative Dialyse	0,059
Präoperative Beatmung	0,006*
Mittelfristige operative Versorgung	0,026*
Spätere operative Versorgung	0,041*

Tabelle 9. Univariate Analyse für Identifikation der Risikofaktoren für Krankenhausmortalität (*=statistisch relevant) (Adaptation aus eigener Publikation mit leichten Veränderungen, [45]). KHK, Koronare Herzkrankheit.

Allerdings wurden nur die präoperativen Parameter "Vorhandensein von großen Vegetationen (>8mm)" (OR 9,408; 95%-CI: 1,455-60,821; p=0,019) und "Alter" (OR 1,100; 95%-CI: 1,006-1,202; p=0,037) in der multivariaten Analyse als unabhängige Risikofaktoren für die Krankenhausmortalität identifiziert.

Die Daten der uni- und multivariaten Analysen zur Identifizierung von Risikofaktoren für die Krankenhausmortalität sind in der Tabelle 10 zusammengefasst.

	Chancenverhältnis (Odds-Ratio)	Konfidenzintervall (95%-CI low)	Konfidenzintervall (95%-CI high)	p-Wert
Vegetationsgröße über 8 mm	9,408	1,455	60,821	0,019*
Alter	1,100	1,066	1,202	0,037*

Tabelle 10. Multivariate Analyse für Identifikation der Risikofaktoren für Krankenhausmortalität (*=statistisch relevant) (Adaptation aus eigener Publikation mit leichten Veränderungen, [45]).

5. Diskussion

Das Ziel dieser Studie war es die Ergebnisse der chirurgischen Therapie in Abhängigkeit von dem zeitlichen Intervall zwischen zerebraler Embolie und kardiochirurgischem Eingriff zu untersuchen. Dafür wurden alle herzchirurgischen Patienten mit einer stattgehabten präoperativen zerebralen Embolie identifiziert und in drei Gruppen eingeteilt: (A) frühe (innerhalb von 7 Tagen), (B) intermediäre (8-21 Tage) und (C) späte (>22 Tage) Operation.

Das Gesamtkollektiv der 119 Patienten, die in dem Zeitraum von 2005 bis 2018 mit zerebraler Embolie nach IE operiert wurde wies folgendes Geschlechterverhältnis auf: 78 (65,6%) Männer und 41 (34,4%) Frauen, was in etwa den Daten aus der Literatur [1,3,47] entspricht. Das durchschnittliche Alter lag bei 61,0 Jahren (der jüngste Patient war 1 Jahr alt und der älteste 84 Jahre alt). Es gab ein einziger pädiatrischer Patient und damit keine relevante pädiatrische Patientenkohorte.

Dies entspricht ebenfalls vergleichbaren Patientenkollektiven mit Endokarditis und herzchirurgischem Klappenersatz [48]. Bei 89 Patienten (74,8%) wurde eine native Endokarditis diagnostiziert und bei 30 (25,2%) eine Endokarditis der Klappenprothese (PVE). Insgesamt war bei 56,3% (n=67) der Patienten die Mitralklappe betroffen und bei 57,1% (n=68) die Aortenklappe. Bei 2 Patienten (1,7%) war zusätzlich eine Infektion der Trikuspidalklappe diagnostiziert worden. Von 89 (74,8%) Patienten mit nativer Endokarditis zeigten 45 (50,6%) eine Entzündung der Aortenklappe und 56 (69,2%) an der Mitralklappe. Bei 12 von 89 Patienten mit nativer Endokarditis wurde ein Befall von Aorten- und Mitralklappe diagnostiziert (13,5%). In der gesamten Studienkohorte (inkl. PVE) wurde bei 19 (10,3%) Patienten eine gleichzeitige Entzündung von Aorten- und Mitralklappe festgestellt. Diese Verteilung ist mit anderen Studienpopulationen vergleichbar [49]. Bei zwei Patienten mit Trikuspidalklappenendokarditis handelte es sich jeweils um eine PVE. In einem der beiden Fälle (voroperiert an Aorten- und Mitralklappe) war ein intravenöser Drogenabusus dokumentiert. Dies gilt als prädisponierender Faktor für eine Rechtsherzendokarditis [50]. Diese sehr geringe Zahl an Endokarditiden des rechten Herzens dürfte u.a. mit dem Einzugsgebiet des Klinikums (teilweise Zuweisungen aus den ländlich gelegenen Krankenhäusern) zu erklären sein. In unserer Studie war eine geringere Inzidenz eines intravenösen Drogenabusus eine Erklärung für die geringe

Anzahl des Rechtsherzendokarditiden (insgesamt 4 Drogenabhängige oder 3,4% des Gesamtkollektives).

Die Klappen des linken Herzens sind aufgrund einer höheren Prävalenz der Defekte der Herzklappen (auch wenn nicht immer klinisch relevant) viel eher für eine Endokarditis anfällig. Außerdem können sich im linken Herzen häufiger Turbulenzen und Alterationen der Tunica intima ausbilden, da die Aortenklappe hämodynamisch größere Druckdifferenzen und Beanspruchungen als Teil des Hochdrucksystems aufweist [51]. Auch andere Faktoren, wie kalzifizierende Klappenveränderungen insbesondere an der Mitralklappe, spielen eine große Rolle [51].

Präoperativ konnten bei 78,2% der Patienten (n = 93) ursächliche Erreger für eine Endokarditis ermittelt werden: *Staphylococcus spp.* (42,0%), *Streptococcus spp.* (18,5%) and *Enterococcus spp.* (13,5%) [45]. Betrachtet man das komplette Erregerspektrum, welches postoperativ durch mikrobiologische Untersuchungen der intraoperativen Proben ergänzt wurde (insgesamt bei 103 Patienten, 86,6%), so präsentierten sich Staphylokokken (48,5%), Streptokokken (26,2%), und Enterkokken (15,5%) als wichtigste Erreger der IE. Diese Verteilung lässt sich auch in der verfügbaren Literatur klar erkennen [9,23,33,34,35]. Der Anteil der Staphylokokken mit 42-48% des Gesamtkollektivs scheint etwas erhöht, jedoch zeigt sich auch bei anderen klinischen Studien in den letzten Jahren eine Tendenz zu einem „epidemiologischen Shift“ mit höheren Infektionsraten durch Staphylokokken [1,49]. Zudem ist der Erreger *Staphylococcus aureus* als besonders virulent zu werten und bildet im Vergleich öfter Vegetationen aus, welche in das zentrale Nervensystem embolisieren können [21,52].

Die zerebrale Embolie stellt eine schwere Komplikation einer Endokarditis dar. In der Literatur [1] gibt es jedoch keine eindeutigen Empfehlungen bzgl. des optimalen Intervalls zwischen Embolie und Operation. Bei akut präoperativ aufgetretener neurologischer Symptomatik empfehlen verschiedene Autoren eine abwartende Taktik mit einem Intervall bis zur OP von bis zu 4 Wochen, um ein Nachblutungsrisiko im Bereich des stattgehabten Schlaganfalls während der Operation an der Herzklappe, welche unter zur Hilfenahme der Herz-Lungen-Maschine und einer Vollheparinisierung erfolgen muss, möglichst zu minimieren [22,53]. Andere Autoren propagieren ein zügiges Handeln innerhalb von 72 Stunden nach einem zerebralen Ereignis, damit das Risiko von sekundären zerebralen Einblutungen möglichst niedrig bleibt [54]. Es

existiert allerdings keine klare Strategieempfehlung bei insgesamt lückenhafter und widersprüchlicher Datenlage in der Fachliteratur.

Die Krankenhausmortalität der wegen einer Endokarditis operierten Patienten mit zerebraler Embolie in der vorliegenden Studie betrug insgesamt 15.1% und ist damit vergleichbar mit anderen Studien in der Fachliteratur [1]. Der Vergleich der Mortalität zwischen den einzelnen Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,066$). Interessanterweise hatte die früh operierte Gruppe, mit signifikant mehr Notfalleingriffen, keine höhere Sterblichkeit. Im Vergleich dazu war die Krankenhausmortalität in der intermediären Gruppe mit 25,7% am höchsten und zeigt einen deutlichen Unterschied zu der Sterblichkeit der spät operierten Gruppe (6,8%). Obwohl die Sterblichkeitsraten während des Follow-ups nicht signifikant unterschiedlich zwischen den o.g. Gruppen waren, zeigte sich in der Überlebenszeitschätzung (nach Kaplan-Meier), dass die Patienten der intermediären Gruppe (8-21 Tage) langfristig eine kürzere Überlebenszeit hatten.

Im Falle von transitorischen ischämischen Attacken (TIA) oder asymptomatischen (sog. „silent stroke“) Schlaganfällen wird in der Regel die chirurgische Versorgung der Endokarditis ohne Zeitverzögerung nötig [55]. Bei symptomatischem Schlaganfall und stattgehabter zerebraler Embolie wird die Entscheidung zur operativen Versorgung der IE jedoch in Abhängigkeit von der Schwere des Ausmaßes der zerebralen Beteiligung und deren Prognose gestellt [56]. Trotzdem bleibt der optimale Zeitpunkt der kardiochirurgischen Versorgung weiterhin unklar.

Erstaunlicherweise zeigte die Gruppe der früh operierten Patienten (innerhalb einer Woche nach zerebraler Embolie) im Vergleich zu den beiden anderen Untersuchungsgruppen, trotz der höheren Rate von Notfalleingriffen, keine signifikant höhere Krankenhausmortalität. Dies könnte beispielsweise dadurch erklärt werden, dass die Anzahl von Patienten mit einer kardiochirurgischen Voroperation oder PVE in dieser Gruppe signifikant kleiner war als in den beiden anderen Gruppen. In der Literatur wird zudem die frühe Operation empfohlen, wenn zerebrale Embolien eine Größe von unter 20 mm haben [57]. Zudem war die Anzahl von Patienten mit einem hämorrhagischen Schlaganfall und akuter neurologischer Symptomatik in der intermediär und spät operierten Gruppe deutlich höher (s. Tabelle 2). Letztere, insbesondere mit eindeutiger neurologischer Symptomatik, wurden in unserem klinischen Setting für einen späteren Operationszeitpunkt geplant, um das potentielle

Risiko für eine Hirnblutung zu reduzieren. Dieses Prozedere wird auch von anderen führenden Zentren praktiziert [52,58].

Die Gruppe von intermediär operierten Patienten (8-21 Tagen) zeigte eine höhere Krankenhaussterblichkeit und ein signifikant erniedrigtes Langzeitüberleben im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen, dies gilt insbesondere im direkten Vergleich mit Patienten, die nach 22 Tagen operiert wurden. Die schlechteren postoperativen Ergebnisse dieser Patientengruppe sind am ehesten mit einer akuten Verschlechterung des Krankheitsprozesses zu erklären, welcher ein weiteres Aufschieben der Operation eher unmöglich macht. So zeigten die Patienten der intermediären Gruppe im Vergleich zu Patienten der späten OP-Gruppe höhere Raten von Aortenklappeninsuffizienz (65,7% vs. 36,4%), dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (31,4% vs. 11,4%) und peripherer Embolien (54,3% vs. 38,6%). Zudem kam es signifikant öfter zu präoperativem Kreislaufversagen, im Sinne eines Low-Cardiac-Output-Syndroms (14,3 vs. 0%) und postoperativer Sepsis (37,1% vs. 15,9%). Im Rahmen der univariaten Analyse wurden verschiedene Prädiktoren für die Krankenhausmortalität in der gesamten Studiengruppe identifiziert: Notwendigkeit einer präoperativen Beatmung bei Ateminsuffizienz, Dialysepflichtigkeit bei Niereninsuffizienz und ein erhöhtes Alter von Patienten. Diese Faktoren treffen insbesondere auf die intermediäre Gruppe zu und könnten somit einen Hinweis zur Klärung der höheren Mortalitätsrate und dem schlechteren Langzeitüberleben sein.

In der Literatur wurden größere Herzklappenvegetationen (>20 mm) mit einem signifikant erhöhtem Risiko für präoperativ auftretende zerebrale Embolien und infolge auch mit höherer Krankenhaussterblichkeit assoziiert [59]. In unserer Studie wurde durch die multivariante Regressionsanalyse „Vegetationsgröße >8mm“ und „erhöhtes Patientenalter“ jeweils als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit identifiziert. Dennoch zeigte sich die Rate an neuen postoperativen Schlaganfällen in der gesamten Studienkohorte mit 5,9% moderat und war auch nicht zwischen Patienten mit ischämischem oder hämorrhagischem Schlaganfall unterschiedlich. Unabhängig davon konnte in der Regressionsanalyse der Einfluss des Operationszeitpunktes als Risikofaktor belegt werden.

Die Studie hat ein relativ großes Patientenkollektiv [52] untersucht und die Daten mit Hilfe von validen Untersuchungsinstrumenten und statistischer Analyse beurteilt.

Trotzdem weist die Untersuchung wichtige Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Das retrospektive Design der Studie stellt eine wesentliche Limitation der Studie dar. Retrospektive Kohortenstudie können mögliche Kausalzusammenhänge nicht endgültig nachweisen. Bei Patienten, die aus unterschiedlichen Krankenhäusern eingewiesen werden, werden diagnostische Maßnahmen häufig nicht nach einem Standard (CCT vs. MRT mit unterschiedlichen Wichtungen und Sequenzen) durchgeführt. Auch der neurologische Status des Patienten wurde nicht immer detailliert beschrieben (z.B. kognitive Störungen). Mögliche „störende Faktoren“ sind im Datenmaterial oft unzureichend aufgezeichnet (z.B. Größe der zerebralen Läsion). Ein prospektives Studiendesign würde die Qualität des Datensatzes und Aussagekraft der Ergebnisse deutlich verbessern, ist aber bei der Fragestellung der Studie kaum möglich [22].

Als weitere Limitation ist anzusehen, dass für die Erfassung der Parameter wie Lokalisation, Größe (Volumen) und Anzahl der zerebralen Embolien sowie Differenzierung zwischen intraparenchymatöser Blutung und hämorrhagischer Transformation häufig keine ausreichende Information aus den einweisenden Krankenhäusern vorhanden war. Die Untersuchung des Einflusses der Parameter wie Lokalisation, Größe und Anzahl der zerebralen Embolien benötigen ausführlichen fachradiologischen Befunde und Gutachten. Solche Faktoren stellen insbesondere für Subgruppenanalysen und komplexere statistische Verfahren eine wesentliche Limitation bei der retrospektiven Untersuchung dar.

In dieser Studie wurden Patienten sowohl aus ländlicher Umgebung als auch aus einer Großstadt eingeschlossen. Definitionsgemäß handelt es sich aber trotzdem um einen monozentrischen Datenpool, der nicht die Bevölkerungsheterogenität in Deutschland oder Europa widerspiegelt [22]. Ein weiterer begrenzender Faktor ist die geringe Inzidenz operationsbedürftiger IE bei Patienten, die neurologische Komplikationen haben. Von daher konnten bei dieser monozentrisch durchgeführten Studie *per se* keine höheren Patientenzahl erreicht werden.

Eine weitere wesentliche Limitation der vorliegenden Studie ist die Unmöglichkeit die Relevanz der Ätiologie und des Ausmaßes der zerebralen Veränderungen nach stattgefundener Embolie im vorliegendem Studienkollektiv zu analysieren. Die

Patientenauswahl in der vorliegenden Studie erfolgte aufgrund einer präoperativen zerebralen Embolie, die entweder als hämorrhagischer Schlaganfall, ischämischer Schlaganfall oder nicht-hämorrhagische/nicht-ischämische Embolie definiert wurde. Eine weitere Differenzierung nach Lokalisation, Größe / Volumen und Anzahl der zerebralen Embolien benötigt ausführliche fachradiologische Befunde und Gutachten und sollte in weiteren Studien zusammen mit radiologischen Kollegen untersucht werden. Zum Beispiel sind bei Differenzierung zwischen intraparenchymatöser Blutung und hämorrhagischer Transformation zusätzliche radiologische Untersuchungen bzw. erneute kritische Beurteilung der vorhandenen Untersuchungen notwendig [60].

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei Vorliegen von großen Vegetationen (>8mm) eine frühe Herzoperation unabhängig von Form und Schweregrad der zerebralen Embolie forciert werden sollte. Ein Aufschub der Operation um mehr als drei Wochen, um eine klinische Stabilisierung und in der Folge bessere postoperative Ergebnisse für Patienten mit Endokarditis und zerebraler Embolie zu erreichen, ist möglich, solange der Patient in der intermediären Phase stabil bleibt. Unseren Daten zufolge führt jedoch eine Verschlechterung des Krankheitsprozesses mit daraus resultierender Herzinsuffizienz innerhalb der ersten drei Wochen nach einer Hirnembolie zu einer höheren Krankenhausmortalität und einem signifikant schlechteren Langzeitüberleben.

Danksagung

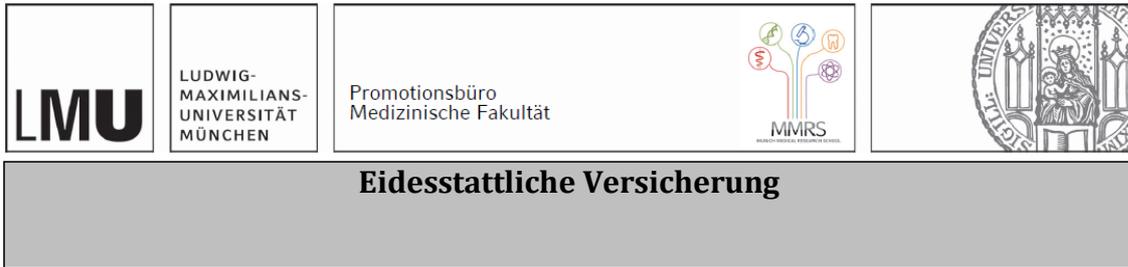
Herrn Privatdozenten Dr. med. Maximilian Lühr danke ich sehr herzlich für die überaus geduldige Betreuung dieser Arbeit und regelmäßige Beratung, einschließlich Datenbank-Recherche und statistischer Bewertung.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern im Archiv des Klinikums Großhadern und den Mitarbeitern der Herzkllinik am Augustinum, die mir oft mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben, und meine Arbeit bis tief in der Nacht toleriert haben.

Meiner Frau bin ich sehr dankbar für die liebevolle Unterstützung, die mir diese Arbeit möglich gemacht hat.

Der größte Dank gilt meinem Betreuer Herrn Privatdozenten Dr. med. Alexey Dashkevich, PhD, der mir dieses Thema zuteilte und auf den ich mich zu jeder Zeit hundertprozentig verlassen konnte.

Affidavit



Bratkov, Georg

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Einfluss der perioperativen zerebralen Embolien auf die postoperativen Ergebnisse
herzchirurgischer Patienten mit infektiöser Endokarditis**

.....

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Aachen, 28.01.2022

Ort, Datum

Georg Bratkov

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Literaturverzeichnis

- [1] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36: 3075–3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319
- [2] Dietz S, Lemm H, Raaz U, et al. Die infektiöse Endokarditis bei Intensivpatienten. *Med Klin - Intensivmed Notfallmedizin* 2012; 107: 39–52. doi:10.1007/s00063-011-0006-9
- [3] Bruschi JL. *Infective Endocarditis: Management in the Era of Intravascular Devices*. 1. Aufl. New York: Informa Healthcare; 2007
- [4] Somers K, Patel AK, Steiner I, et al. Infective endocarditis. An African experience. *Br Heart J* 1972; 34: 1107–1112. doi:10.1136/hrt.34.11.1107
- [5] Tariq M, Alam M, Munir G, et al. Infective endocarditis: a five-year experience at a tertiary care hospital in Pakistan. *Int J Infect Dis* 2004; 8: 163–170. doi:10.1016/j.ijid.2004.02.001
- [6] Herold G. *Innere Medizin 2018*. Köln: Gerd Herold; 2018
- [7] Cassling RS, Rogler WC, McManus BM. Isolated pulmonic valve infective endocarditis: a diagnostically elusive entity. *Am Heart J* 1985; 109: 558–567. doi:10.1016/0002-8703(85)90563-0
- [8] Vlessis AA, Hovaguimian H, Jaggars J, et al. Infective endocarditis: Ten-year review of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1217–1222. doi:10.1016/0003-4975(96)00029-X
- [9] Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *The Lancet* 2016; 387: 882–893. doi:10.1016/S0140-6736(15)00067-7
- [10] Hort W. Pathologische Anatomie der infektiösen Endokarditis. In: Gahl K, Hrsg. *Infektiöse Endokarditis: Klinik Diagnostik Therapie*. Heidelberg: Steinkopff; 1994: 17–46
- [11] Cooley N. The new NICE guidance on antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis. *Pharm J* 2008; 208: 476
- [12] Naber CK, Bauhofer A, Block M, et al. S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis. *Z Für Kardiologie* 2004; 93: 1005–1021. doi:10.1007/s00392-004-0183-0
- [13] Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary Clinical Profile and Outcome of Prosthetic Valve Endocarditis. *JAMA* 2007; 297: 1354–1361. doi:10.1001/jama.297.12.1354

- [14] Werner M, Andersson R, Olaison L, et al. A Clinical Study of Culture-Negative Endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 263. doi:10.1097/01.md.0000085056.63483.d2
- [15] Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96: 200–209. doi:10.1016/0002-9343(94)90143-0
- [16] Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633–638. doi:10.1086/313753
- [17] Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006; 92: 124–130. doi:10.1136/hrt.2005.063719
- [18] Nacinovich F, Carrega EP, Trivi M, et al. Blood culture negative infective endocarditis (IE). Clinical features, long-term outcome and comparison with positive blood culture IE. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e60. doi:10.1016/j.ijid.2010.02.1622
- [19] Weber C, Petrov G, Luehr M, et al. Surgical results for prosthetic versus native valve endocarditis: A multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 161: 609-619.e10. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.09.186
- [20] Hannachi N, Béard T, Ismail M. [Neurologic manifestations of infectious endocarditis]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 84: 81–86
- [21] Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, et al. Neurologic Manifestations of Infective Endocarditis: A 17-Year Experience in a Teaching Hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2781–2787. doi:10.1001/archinte.160.18.2781
- [22] Morris NA, Matiello M, Lyons JL, et al. Neurologic Complications in Infective Endocarditis. *The Neurohospitalist* 2014; 4: 213–222. doi:10.1177/1941874414537077
- [23] García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al. Neurological Complications of Infective Endocarditis. Risk Factors, Outcome, and Impact of Cardiac Surgery: A Multicenter Observational Study. 2272–84 2013; Vol 127, Issue 23: 2272–2284
- [24] Intracranial complications of acute bacterial endocarditis. *Surg Neurol Int* 2021; Im Internet: <https://surgicalneurologyint.com/surgicalint-articles/intracranial-complications-of-acute-bacterial-endocarditis/>; Stand: 08.12.2021
- [25] Rodriguez Y, Greenspon AJ, Sohail MR, et al. Cardiac device-related endocarditis complicated by spinal abscess. *Pacing Clin Electrophysiol PACE* 2012; 35: 269–274. doi:10.1111/j.1540-8159.2011.03288.x
- [26] GRECU N, TIU C, TEREKOASA E, et al. Endocarditis and Stroke. *Mædica* 2014; 9: 375–381

- [27] Hennerici MG, Kern R, et al. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. Dtsch Ges Für Neurol E V 2017; Im Internet: <https://dgn.org/leitlinien/030-117-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen-2017/>; Stand: 08.12.2021
- [28] Types of Stroke. 2021; Im Internet: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/stroke/types-of-stroke>; Stand: 08.12.2021
- [29] Schneck M, Orjuela K, Rubinos C. Stroke Neurology. In: Salardini A, Biller J, Hrsg. The Hospital Neurology Book. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016
- [30] Donnan GA, Fisher M, Macleod M, et al. Stroke. Lancet Lond Engl 2008; 371: 1612–1623. doi:10.1016/S0140-6736(08)60694-7
- [31] Yang Y, Wang A, Zhao X, et al. The Oxfordshire Community Stroke Project classification system predicts clinical outcomes following intravenous thrombolysis: a prospective cohort study. Ther Clin Risk Manag 2016; 12: 1049–1056. doi:10.2147/TCRM.S107053
- [32] Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993; 24: 35–41. doi:10.1161/01.str.24.1.35
- [33] Saini M, Ikram K, Hilal S, et al. Silent Stroke. Stroke 2012; 43: 3102–3104. doi:10.1161/STROKEAHA.112.666461
- [34] Parmar P. Stroke: Classification and diagnosis. Pharm J 2018; 10. doi:10.1211/CP.2018.20204150
- [35] Rymer MM. Hemorrhagic Stroke: Intracerebral Hemorrhage. Mo Med 2011; 108: 50–54
- [36] S2e Leitlinie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls AWMF-Registernummer 030-046 Version 2021. 2021; Im Internet: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-046.html>; Stand: 08.12.2021
- [37] Chukwudelunzu FE, Brown RD, Wijdicks EFM, et al. Subarachnoid haemorrhage associated with infectious endocarditis: case report and literature review. Eur J Neurol 2002; 9: 423–427. doi:10.1046/j.1468-1331.2002.00432.x
- [38] Komlan DA, Justin O, Adio MN, et al. SUBARACHNOID HEMORRHAGE REVEALING A BACTERIAL ENDOCARDITIS: CASE REPORT WITH LITERATURE REVIEW. 2013; 2: 13
- [39] Convexal Subarachnoid Hemorrhage Caused by Infective Endocarditis in a Patient with Advanced Human Immunodeficiency Virus (HIV): The Culprits and Bystanders - PubMed. 2021; Im Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33986239/>; Stand: 08.12.2021

- [40] Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF. Mycotic aneurysm, subarachnoid hemorrhage, and indications for cerebral angiography in infective endocarditis. *Stroke* 1987; 18: 1057–1060. doi:10.1161/01.STR.18.6.1057
- [41] Müller-Forell W, Welschehold S, Köhler J, et al. [Subarachnoid hemorrhage without aneurysm]. *Radiol* 2002; 42: 871–879. doi:10.1007/s00117-002-0817-z
- [42] Frantz S, Buerke M, Horstkotte D, et al. Pocket-Leitlinie: Infektiöse Endokarditis Update (Version 2015) (Kurzfassung der „ESC Guidelines for the management of infective endocarditis“). 2016;
- [43] Frantz S, Buerke M, Horstkotte D, et al. Kommentar zu den 2015-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Infektiösen Endokarditis. *Kardiologe* 2016; 10: 142–148. doi:10.1007/s12181-016-0058-4
- [44] Büchi A, Hoffmann M, Zbinden S, et al. The Duke minor criterion „predisposing heart condition“ in native valve infective endocarditis - a systematic review. *Swiss Med Wkly* 2018; 148: w14675. doi:10.4414/smw.2018.14675
- [45] Dashkevich A, Bratkov G, Li Y, et al. Impact of Operative Timing in Infective Endocarditis with Cerebral Embolism—The Risk of Intermediate Deterioration. *J Clin Med* 2021; 10: 2136. doi:10.3390/jcm10102136
- [46] Hickey GL, Dunning J, Seifert B, et al. Statistical and data reporting guidelines for the European Journal of Cardio-Thoracic Surgery and the Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 48: 180–193. doi:10.1093/ejcts/ezv168
- [47] Stawicki SP, Firstenberg MS, Lyaker MR, et al. Septic embolism in the intensive care unit. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2013; 3: 58–63. doi:10.4103/2229-5151.109423
- [48] Anantha-Narayanan M, Reddy YNV, Sundaram V, et al. Endocarditis risk with bioprosthetic and mechanical valves: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2020; heartjnl-2020-316718. doi:10.1136/heartjnl-2020-316718
- [49] Van Vlasselaer A, Rasmussen M, Nilsson J, et al. Native aortic versus mitral valve infective endocarditis: a nationwide registry study. *Open Heart* 2019; 6: e000926. doi:10.1136/openhrt-2018-000926
- [50] Frontera JA, Gradon JD. Right-Side Endocarditis in Injection Drug Users: Review of Proposed Mechanisms of Pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 374–379. doi:10.1086/313664
- [51] Karchmer AW. Infective Endocarditis; In Braunwald E. (ed); *Heart Diseases - A Textbook Of Cardiovascular Medicine*. 5. Aufl. Philadelphia PA: WB Saunders; 1997
- [52] Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, et al. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications: Multi-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1745–1755. doi:10.1016/S0022-5223(95)70038-2

- [53] Hemorrhagic and ischemic cerebrovascular complications of active infective endocarditis of native valve. *Eur Neurol* 1993; 33: 267–274
- [54] Horstkotte D, Piper C, Wiemer M, et al. Dringlicher Herzklappenersatz nach akuter Hirnembolie während florider Endokarditis. *Med Klin* 1998; 93: 284–293. doi:10.1007/BF03044863
- [55] Thuny F, Avierinos J-F, Tribouilloy C, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007; 28: 1155–1161. doi:10.1093/eurheartj/ehm005
- [56] Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, et al. Neurological Outcome of Septic Cardioembolic Stroke After Infective Endocarditis. *Stroke* 2006; 37: 2094–2099. doi:10.1161/01.STR.0000229894.28591.3f
- [57] Kim YK, Choi CG, Jung J, et al. Effect of cerebral embolus size on the timing of cardiac surgery for infective endocarditis in patients with neurological complications. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37: 545–553. doi:10.1007/s10096-017-3148-8
- [58] Yoshioka D, Sakaguchi T, Yamauchi T, et al. Impact of Early Surgical Treatment on Postoperative Neurologic Outcome for Active Infective Endocarditis Complicated by Cerebral Infarction. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 489–496. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.04.027
- [59] Okonta KE, Adamu YB. What size of vegetation is an indication for surgery in endocarditis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15: 1052–1056. doi:10.1093/icvts/ivs365
- [60] Shetty A, St-Amant M. Hemorrhagic infarct vs intracerebral hemorrhage. Reference article, Radiopaedia.org. (accessed on 10 Dec 2021) <https://doi.org/10.53347/rID-42512>. Radiopaedia. Im Internet: <https://radiopaedia.org/articles/haemorrhagic-infarct-vs-intracerebral-haemorrhage?lang=us>; Stand: 15.12.2021